

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch

**Das Verhalten der Serum-Konzentrationen
von 16 Plasmaproteinen
während oraler Antikonzeption und am Ende der
Schwangerschaft**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Walter Gleichmann
aus Witzenhausen / Werra

Gießen 1972

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch

**Das Verhalten der Serum-Konzentrationen
von 16 Plasmaproteinen
während oraler Antikonception und am Ende der
Schwangerschaft**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Walter Gleichmann
aus Witzenhausen / Werra

Gießen 1972

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Präsident: Prof. Dr. H. J. Staudinger, Prof. Dr. H. G. Schwick

Das Verhalten der Serum-Konzentrationen
von 10 Plasmaproteinen
während einer Antikörperbildung und zur Zeit der
Schwangerschaft



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des hohen Humanrechts
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Walter Gleichmann
aus Wiesbaden/West

Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. G. W. Bachmann
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. H. G. Schwick

Gießen 1971

G l i e d e r u n g

I.	Einleitung	1 - 2
II. A)	Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen während oraler Antikonception in der Literatur	3 - 5
B)	Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen während der Schwangerschaft in der Literatur ...	6 - 7
C)	Veränderungen der Schilddrüsentests T_3 und T_4 während oraler Antikonception und der Schwangerschaft in der Literatur	8
III.	Eigene Untersuchungen	
A)	Material	
	1. Aufteilung der Probandinnen (Gruppen I - IV)	9
	2. a) Verzeichnis der verabreichten Präparate ..	10
	b) Der Stoffwechselweg einzelner Komponenten dieser Präparate und ihre klinische Wirkung	10 - 12
	c) Zusammenstellung der verwendeten oralen Antikonceptiva nach ihrer östrogenen und gestagenen Potenz	12
	3. Behandlung der Seren	13
B)	Methoden	
	1. Die "einfache Geldiffusion" (EGD) nach OUDIN	
	a) Prinzip	14
	b) Verfahren	14
	c) Mathematische Erfassung	15
	d) Konsequenzen für die Anwendung	16
	e) Einflüsse auf die Wanderungsgeschwindigkeit	17
	f) Fehlerquellen	18
	g) Reproduzierbarkeit der OUDINschen Methodik	19
	h) Haptoglobin-Typen-Bestimmung	20
	2. Die radiale Immunodiffusionstechnik nach MANCINI	
	a) Prinzip	21
	b) Verfahren	21
	c) Vergleich zwischen OUDIN- und MANCINI-Technik	21 - 22
	3. Die Schilddrüsentests T_3 und T_4	23
	4. Statistische Methoden	23

IV. Ergebnisse

A) Normalwerte	1. Altersabhängigkeiten	25
	2. Zyklusabhängigkeiten	25
	3. Vergleich eigener Normalwerte mit denen anderer Laboratorien	26
B) Veränderungen unter oraler Antikonzepktion		
	1. Veränderungen in der G-Gruppe II (Etalintin ^R /Orlest ^R)	27-28
	2. Vergleich der Gruppe III (Frauen mit verschiedenen o.A.) mit der Gruppe I (Normalgruppe)	28
	3. Präparat-Unterschiede in der Wirkung auf die Plasmaproteinkonzentrationen	29
	4. Altersabhängigkeiten der Plasmaprotein-Konzentrationen unter oraler Antikonzepktion	29
	5. Einflüsse der Einrahmedauer	30-32
C) Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen am Ende der Schwangerschaft		33
D) Zuordnung der Probandinnen unter Verwendung der 16 Variablen		34
E) T ₃ - und T ₄ - Test unter oraler Antikonzepktion		35-36

V. Besprechung der Ergebnisse

A) Die Veränderungen der Plasmaprotein-Konzentrationen im einzelnen (Befunde und Diskussionen)		37
	1) Präalbumin	38-39
	2) Albumin	40-41
	3) saures alpha-1-Glykoprotein	42
	4) die Lipoproteine	43-46
	5) alpha-1-Antitrypsin	47-48
	6) Coeruloplasmin	49-50
	7) alpha-2-SH-Glykoprotein	51
	8) Haptoglobin	52-53
	9) alpha-2-Makroglobulin	54
	10) beta-1-A/G-Globulin	55
	11) Transferrin	56-57
	12) beta-2-Glykoprotein I	58
	13) Immunglobuline (IgA, IgM, IgG)	59-60
	14) Zusammenfassung der unter Hormoneinflüssen gefundenen Konzentrationsänderungen der Plasmaproteine	61-62
B) Einordnung der Ergebnisse in größere Zusammenhänge		
	1. Quantitative Plasmaproteinbestimmung und Elektrophorese	63-64
	2. Der Einfluß von oralen Antikonzepktiva auf die Leber	64
	3. Östrogene und Protein-Synthese	65-66
	4. Orale Antikonzepktiva und Schwangerschaft	57-68

VI. Zusammenfassung

VII. Anhang

A) Tabellen 1 - 6

B) Literaturverzeichnis

Seiten 1 - 9

I. Einleitung

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente sind heute die Ovulationshemmer. Millionen Frauen in der ganzen Welt stehen - z.T. schon jahrelang - unter dem Einfluß dieser Hormonpräparate. So konnte es nicht ausbleiben, daß die verschiedensten Krankheitsformen mit den Ovulationshemmern in Verbindung gebracht wurden, wie überhaupt die Frage nach den Nebenwirkungen immer wieder Anlaß zu umfassenden Untersuchungen und wissenschaftlichen Arbeiten gab und auch heute noch nicht vollständig abgeklärt ist.

Aus der Fülle der beschriebenen Nebenwirkungen möchten wir die Veränderungen der klinisch/chemischen Laborwerte herausgreifen. 1969 geben WILBERT und Mitarbeiter in einer Literaturübersicht 84 Arbeiten über Veränderungen von Laborwerten an. Seitdem hat sich die Zahl der Beobachtungen erhöht, haben sich auch manche Fragestellungen verändert, sind in qualitativer und quantitativer Hinsicht neue Präparate erschienen; die Einnahmehäufigkeit ist sicher nicht geringer geworden. Die Fülle der gefundenen Veränderungen und die Verbreitung der oralen Antikonceptiva berechtigen bzw. zwingen zu weiteren Untersuchungen.

In der Diskussion um die Nebenwirkungen der oralen Antikonceptiva werden oft Parallelen zur Schwangerschaft gezogen und die Risiken einer Schwangerschaft gegen die der Einnahme der oralen Antikonceptiva (o.A.) abgewogen.

Deshalb ist die Frage interessant, inwieweit sich Laborwertveränderungen während der Schwangerschaft mit den durch o.A. hervorgerufenen vergleichen lassen.

Unter den klinisch/chemischen Untersuchungen haben die Methoden der quantitativen Serum-Protein-Bestimmung Bedeutung, weil die Serum-Proteine wichtige Funktionen innehaben (u.a. die des Hormontransportes).

So werden die Hormone der Schilddrüse an das TBG gebunden; aber auch einige andere Proteine sollen die Hormone der Schilddrüse transportieren können (VISSCHER 1963, BACHMANN 1970).

Ein Ziel unserer Untersuchung bestand nun darin, 16 Proteine des Serums (ohne TBG) quantitativ zu erfassen und evtl. mit den beschriebenen Veränderungen des Schilddrüsentests T_3 und T_4 in Korrelation zu bringen.

Zusammenfassend ergeben sich für die vorliegende Arbeit drei Fragestellungen :

1. die Bestimmung von 16 Serum-Proteinen bei Frauen, die unter dem Einfluß von oralen Antikonzeptiva (o.A.) stehen,
2. ein Vergleich zwischen Frauen unter Einfluß von o.A. und Schwangeren hinsichtlich dieser 16 Proteine,
3. der Versuch, eine Korrelation zwischen Plasma-Protein- und T_3 - und T_4 -Veränderungen herzustellen.

II. A) Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen während oralen Antikonzepktion in der Literatur

Semi-quantitative und quantitative Untersuchungen von Serum-Proteinen bei Frauen unter Einfluß von oralen Antikonzepтива sind in den letzten Jahren seit Erscheinen dieser Medikamente immer wieder vorgenommen worden.

Danach werden Veränderungen in der Elektrophorese von verschiedenen Autoren angegeben.

PILGERAM und PICKART finden 1967 eine Verminderung des Albumins, spätere Arbeiten bestätigen diesen Befund (MUSA u.Mitarbeiter 1967, KAFFARNIK u.Mitarb. 1971).

Eine Erhöhung der alpha-1-Globuline geben ROBERTSON (1967) und ADLERKREUTZ u.Mitarb. (1968) an.

BOCKNER und ROMAN beschreiben 1967 eine Vermehrung der alpha-2- und beta-Globuline, eine neuere Arbeit von KAFFARNIK u. Mitarb. (1971) findet papierelektrophoretisch eine signifikante Erhöhung der alpha- und beta-Globuline und ein Absinken der gamma-Fraktion.

Neben den relativ undifferenzierten elektrophoretischen Untersuchungsmethoden wurden immunologische Verfahren zur quantitativen Plasmaproteinbestimmung eingesetzt.

So können HØNGER und ROSSING (1969) den erwähnten Albumin-Abfall mit der MANCINI-Technik bestätigen, HORNE u. Mitarb. (1970) finden mit der gleichen Technik dagegen keine Albumin-Veränderung unter o.A.

LAURELL und SKANSE (1963) stellen einen Abfall des alpha-1-Glykoproteins unter Oestrogenen fest.

BOLE u. Mitarb. messen 1969 bei 8 Frauen, die unter dem Einfluß verschiedener o.A. stehen, eine unveränderte Serumkonzentration dieses Proteins während der Einnahme und nach Absetzen der o.A.

Eine sehr deutliche Erhöhung des Coeruloplasmins durch Oestrogene bzw. o.A. ist schon seit langer Zeit bekannt (RUSS u.RAYMUNT 1956) und durch zahlreiche Arbeiten bestätigt worden (DOE u.Mitarb.1967), MUSA u.Mitarb. 1967, ADLERKREUTZ u.Mitarb. 1968, MONDORF u.Mitarb. 1968, WILBERT u.Mitarb. 1968). Da das Kupfer zu fast 100 % an das Coeruloplasmin gebunden wird (PRELLWITZ u. Mitarb. 1968), konnten

schon früh die Methoden des Kupfernachweises im Blut als indirekte Aussagen über die Coeruloplasmin-Konzentration dienen.

Eine oestrogen-bedingte Haptoglobulin-Erniedrigung geben BORGLIN und NYMAN (1961), LAURELL und SKANSE (1963) und MUSA u. Mitarb. (1967) an.

WILBERT u. Mitarb. (1968) vermuten ein Absinken des Haptoglobulin-Spiegels im Blut erst nach längerer Einnahme, DOE u. Mitarb. (1967) beschreiben einen Haptoglobulin-Abfall durch Oestrogene während einer Langzeitstudie an einem Patienten mit Prostata-Karzinom.

Die Wirkung von o.A. auf die Lipo-Proteine ist kompliziert. PINCUS (1965) findet das beta-Lipo-Protein bei Gabe von Enovid^R unverändert.

WYNN u. Mitarb. (1966) bestätigen die Beobachtung von AURELL u. Mitarb. (1966), daß die low-density-lipoproteins (LDL, das beta-1-Lipo-Protein gehört dazu) unter Gabe von o.A. ansteigen. Beide beschreiben eine antagonistische Wirkung der Progestagen- und Oestrogen-Komponente. Danach sollen Oestrogene die LDL senken und die HDL (high-density-lipo-proteins, alpha-1-Lipo-Protein gehört dazu) erhöhen, während bestimmte Progestagene einen entgegengesetzten Effekt haben.

BRODY u. Mitarb. (1968) differenzieren unter drei Hormon-Mischpräparaten nach ihrer Wirkung auf die Plasmalipide, indem sie den Medikamenten mit vornehmlicher Oestrogen-Wirkung ein anderes mit Progestagen-Wirkung gegenüberstellten.

Über das alpha-2-Makroglobulin liegen widersprüchliche Berichte vor :

Während BOLE u. Mitarb. keine Veränderung durch o.A. feststellen können, (1969), MUSA schon 1967 bei Frauen unter Oestrogen-Therapie ebenfalls einen unveränderten Wert findet, gibt HORNE (1970) eine signifikante Erhöhung durch Einnahme von Ovulationshemmern an.

Die Immunglobuline IgA, IgM und IgG sind nach KAFFARNIK (1971) signifikant erniedrigt,
nach BOLE ist IgM erhöht
nach HORNE ist IgG erhöht.

Auch beim Transferrin sind die Beobachtungen widersprüchlich. Einige Untersucher finden Transferrin unter o.A. erhöht (BURTON 1967, BOCKNER 1967, WILBERT 1968, HORNE 1970), einige unverändert (BOLE 1969, MUSA 1967), KAFFARNIK (1971) beschreibt eine signifikante Senkung der Transferrin-Serumkonzentration unter bestimmten o.A.

Neben eindeutigen Befunden (z.B. bei Coeruloplasmin) sind auch widersprüchliche Literaturangaben zu finden (z.B. bei alpha-2-Makroglobulin, Transferrin, Immunglobulinen).

Die widersprüchlichen Beobachtungen könnten u.a. auch darauf zurückzuführen sein, daß verschiedene Präparate während verschieden langer Zeiträume verabreicht wurden. Die Frage, inwieweit Dauer der Einnahme und Zusammensetzung der Präparate Einfluß auf Plasmaproteine nehmen, bedarf der Klärung.

Die eigenen Untersuchungen sollen die Wirkungen von o.A. auf die Serumkonzentrationen von 16 Plasmaproteinen feststellen; Präparatunterschiede bei diesen Wirkungen und Einflüsse der Einnahmedauer sollen untersucht werden.

B) Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen während
der Schwangerschaft in der Literatur

Ein Absinken von Albumin und den gamma-Globulinen und einen Anstieg von alpha-2- und beta-Globulinen während der Schwangerschaft beschreiben MACY (1958) und REBOUD u. Mitarb. (1963). (Die Analogie zu den unter o.A. festgestellten Veränderungen ist deutlich).

Eine Erhöhung der Coeruloplasmin-Serumkonzentration in der Schwangerschaft ist beschrieben (RUSS 1956, DOKUMOV 1968).

SCHLAGETTER und SCHWICK (1961) finden das Haptoglobin in der Elektrophorese bei Schwangeren deutlich vermehrt.

Alpha-2-Makroglobulin wird von den meisten Autoren erhöht gefunden (SCHLAGETTER und SCHWICK 1961, SCHUMACHER u. SCHLUMBERGER 1963, HORNE u. Mitarb. 1970);

dabei betont HORNE die Gleichsinnigkeit der Konzentrationsänderung unter o.A. und in der Schwangerschaft;

MUSA (1967) hingegen kann weder während oraler Antikonception noch in der Schwangerschaft eine Serum-Konzentrationsänderung für alpha-2-Makroglobulin feststellen.

Transferrin bleibt in der Schwangerschaft nach MUSA (1967) unverändert, während es unter Einnahme der o.A. ansteigt.

HORNE u. Mitarb. messen eine erhöhte Transferrin-Konzentration in der Schwangerschaft und unter o.A.,

SCHLAGETTER und SCHWICK finden Transferrin bei 41 Schwangeren signifikant vermehrt.

Eine Studie von WINTERHOFF und KRAMANN (1970) über das Verhalten der Immunglobuline während der Schwangerschaft zeigt für die IgA-Serumkonzentration eine Tendenz zum Absinken, ein gleichbleibendes IgM und ein signifikantes Absinken der IgG-Konzentration.

Die Lipoproteine sind nach REBOUD und Mitarb. (1963) in der Schwangerschaft erhöht. SCHLAGETTER und SCHWICK finden vor allem die alpha-2-Lipoproteine sehr stark vermehrt.

AURELL und CRAMÉR beschreiben 1966 eine starke Erhöhung der LDL und der HDL in der Schwangerschaft. Zwischen der Erhöhung der Lipoprotein-Serumkonzentrationen und der Oestrogenproduktion im Verlauf der Schwangerschaft läßt sich jedoch kein Kausalzusammenhang herstellen, so daß für diese Veränderungen AURELL und CRAMÉR noch andere Hormone in Betracht ziehen.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß sich in der Literatur starke Parallelen zwischen Schwangerschaft und Wirkung der o.A. auf die Serum-Proteine finden lassen, andererseits aber noch widersprüchliche Befunde geklärt werden müssen.

Die eigenen Untersuchungen sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Wirkungen von oraler Antikonzipation und der Schwangerschaft auf die Serumkonzentrationen von 16 Plasmaproteinen feststellen.

C) Veränderungen der Schilddrüsentests T_3 und T_4 während oraler Antikonception und der Schwangerschaft in der Literatur

Unter den Schilddrüsentests sind der sogenannte T_3 -Test (GREBE 1969), der T_4 -Test (KENNEDY 1967) und die Bestimmung des PBI rebräuchlich. Unter Einnahme von o.A. verändern sich diese Tests, wie die Untersuchungen zahlreicher Autoren zeigen (FLORSHEIM 1964, FISHER 1966, BOCKNER 1967, BOTTERMANN 1967, DOE 1967, GOOLDEN 1967, MUSA 1967, FOLDENAUER 1970).

Der T_3 -Test sinkt im Sinne einer Hypothyreose, der T_4 -Test steigt im Sinne einer Hyperthyreose, das PBI nimmt zu, ohne daß die absolute Menge des physiologisch aktiven, freien Schilddrüsenhormones zunimmt (BOCKNER, BOTTERMANN, FOLDENAUER).

Die Schilddrüsentest-Veränderungen sind östrogenbedingt, Progesteron läßt diese Tests unverändert. Verschiedene o.A. haben eine unterschiedliche Wirkung auf das PBI; der Progestagen-metabolismus spielt dabei eine Rolle (BOCKNER 1967, WINIKOFF 1968).

Nach BOCKNER ergeben sich die oestrogenstimulierten Schilddrüsentest-Veränderungen nicht durch direkte Einwirkung der Oestrogene auf die Schilddrüse, sondern indirekt durch Vermehrung der hormonbindenden Proteine.

Die PBI-, T_3 - und T_4 -Veränderungen sind in der Schwangerschaft und unter oraler Antikonception gleichsinnig (BOTTERMANN, BOCKNER, GOOLDEN), nach VISSCHER kann man den T_3 -Test als Kriterium bei abortus imminens benutzen (als indirektes Maß für die Oestrogenproduktion).

In den eigenen Untersuchungen soll geprüft werden, ob zwischen den Serumkonzentrationsänderungen von 16 Plasmaproteinen und den T_3 - und T_4 -Veränderungen unter oraler Antikonception Korrelationen herstellbar sind.

III. Eigene Untersuchungen

A) Material

1. Aufteilung der Probandinnen (Gruppen I bis IV)

Das Untersuchungsmaterial läßt sich in vier Gruppen teilen :

Gruppe I : Zur Gewinnung von Normalwerten wurden Seren
von 94 klinisch gesunden Frauen
zwischen 18 und 42 Jahren gesammelt.

Gruppe II : a) 19 Frauen, bei denen vor, einen und drei Monate
nach kontinuierlicher Antikonception
Serum gewonnen wurde.

Die Gruppe zerfällt in die Untergruppen :

a₁) 6 Frauen, die Etalontin^R,
a₂) 13 Frauen, die Orlest^R einnahmen.

b) weitere 12 Frauen mit Normwert und einem
Wert nach einmonatiger Einnahme.

Diese Frauen bilden mit den genannten
19 Frauen eine Gruppe von 31 Frauen.

- Diese Zusammenfassung ist für die statistische
Auswertung der Frage "Dauer der Einnahme" wichtig. -

Gruppe III : 102 Frauen, die von drei Monaten bis zu
mehreren Jahren kontinuierlich verschiedene
Ovulationshemmer einnahmen.

Nach den o.A. lassen sich fünf Untergruppen bilden :

a) 40 Frauen mit Eugynon^R,

b) 17 Frauen mit Aconcen^R,

c) 21 Frauen mit Lyndiol 2,5^R,

d) 12 Frauen einer Gruppe mit Anovlar^R,
Etalontin^R,
Orlest^R,

- Diese Präparate unterscheiden sich nur
bezüglich ihres quantitativen Norethisteron-
acetat-Anteils. - ^R

e) 6 Frauen mit Ovulen^R.

Die wenigen übrigen Frauen nahmen Sequential-
präparate wie Estirona^R ein.

Gruppe IV : 25 Schwangere, denen kurz vor der Entbindung
Blut entnommen wurde.

2. a) Verzeichnis der verabreichten Präparate

<u>Handelsname:</u>	<u>Progestagen:</u> in mg	<u>Oestrogen:</u> in mg
Orlest ^R	1,0 Norethisteronacetat	0,05 17 α -Äthinylöstradiol
Etalontin ^R	2,5 " " " "	0,05 " " "
Anovlar ^R	4,0 " " " "	0,05 " " "
Eugynon ^R	0,5 Norgestrel	0,05 " " "
Lyndiol 2,5 ^R	2,5 Lynestrenol	0,075 17 α -Äthinylöstradiol- -3-methyläther
Aconcen ^R *)	3,0 Chlormadinonacetat	0,1 " " "
Ovulen ^R	1,0 Ethinodioldiacetat	0,1 " " "

*) wurde 1970 aus dem Handel gezogen.

b) Der Stoffwechselweg einzelner Komponenten dieser Präparate und ihre klinische Wirkung

In der o.A. der sogenannten "Ein-Phasen-Methode" kommt
je eine Substanz von insgesamt

2 verschiedenen Oestrogenen und 8 verschiedenen Progestagenen
in konstanter Menge zur Anwendung.

Die Oestrogene sind Äthinylöstradiol und Mestranol,
ihre "östrogene Potenz" (nach HEJNEN 1970) steht
im Verhältnis von etwa 1,7 : 1 .

Die Progestagene lassen sich nach ihrer chemischen Struktur
in 2 Gruppen unterteilen :

- 1) die Derivate des 19-Nor-Testosterons :
Norethynodrel, Norethisterone, Norethisteron-Acetate,
Lynestrenol, Ethinodioldiacetat, Norgestrel;
- 2) Verwandte des 17 α -hydroxyprogesterons :
Chlormadinonacetat und Megestrolacetat.

Die meisten Progestagene der Gruppe 1) haben einen östrogenen Abbauweg, manche haben anabole (androgene) Nebenwirkungen, was für die Gruppe 2) nicht zutrifft (Brit. med. J., "Today's Drugs"). Zwischen den Progestagenen lassen sich Unterschiede feststellen hinsichtlich ihrer klinischen Nebenwirkung (Östrogen, androgen), ihrem Abbauweg (z.B. über Östrogene Zwischenstufen) und ihrer gestagenen Potenz (Kriterien sind Veränderungen am Endometrium, Vaginalepithel, Tests bei Versuchstieren, z.B. Menstruationsverschiebungstest).

Norethisteronacetat

(in Anovlar^R, Orlest^R, Etalontin^R)

Norethisteron und Norethisteronacetat werden über Östrogene Zwischenstufen abgebaut (PAULSEN u. Mitarb. 1962 und PAULSEN 1965). Die klinische Wirkung ist nicht ganz eindeutig. DRILL (1965) spricht von androgener Wirksamkeit von Norethisteron trotz östrogenen Abbauweges, PAULSEN sieht klinische Veränderungen im Sinne einer Östrogenwirkung. Die androgene Wirksamkeit wird von verschiedenen Untersuchern diskutiert und für wahrscheinlich gehalten (AURELL u. Mitarb. 1966, FLORSHEIM und FAIRCLOTH 1964). Norethisteronacetat besitzt eine stärker gestagene Potenz als Norethisteron; beide sind jedoch weit weniger gestagen wirksam als z.B. Norgestrel.

Norgestrel

(in Eugynon^R)

Norgestrel besitzt eine hohe gestagene Potenz (GOOLDEN 1970, HEINEN 1970), im Menstruationsverschiebungstest ist es das wirksamste Gestagen (GRASE und MARTIUS 1969). Es besitzt keine inhärente Östrogenwirkung. Im ALLEN-DOISY-Test bei Ratten finden sich bei Verabreichung von 10 mg Norgestrel keine Anzeichen einer Östrogenwirkung, die dagegen schon bei 1-3 mg Norethisterone zu sehen ist. Die androgene Nebenwirkung ist nur halb so stark wie die von Norethisteronacetat (GRASE).

Lynestrenol(in Lyndiol 2,5^R)

Über die Stoffwechselwege von Lynestrenol ist nicht viel bekannt. Nach ADLERKREUTZ u. Mitarb. (1968) hat es offensichtlich keine den Östrogenen gleichsinnige Wirkung auf das Albumin. Die gestagene Potenz ist relativ gering.

Chlormadinonacetat(in Aconcen^R)

wird nicht über Östrogen wirksame Substanzen abgebaut (Brit. med. J. 1968, "Today's Drugs"). Es entfaltet eine hohe gestagene Wirkung.

Ethinodioldiacetat(in Ovulen^R)

wird über den Östrogenen Stoffwechselweg abgebaut (DRILL 1965, ROCKNER 1967) und wirkt wie Östrogen z.B. auf das PBI (ROCKNER 1967). Die gestagene Potenz ist hoch (vgl. Tabelle nach HEINEN).

c) Zusammenstellung der verwendeten o.A. nach ihrer Östrogenen
und gestagenen Potenz (nach HEINEN)

Präparat:Potenz

Östrogene: * gestagene: **

Orlest ^R	30	70
Etalontin ^R	30	140
Anovlar ^R	30	220
Lyndiol ^R	30	140
Eugynon ^R	30	430
Ovulen ^R	40	430
Aconcen ^R	40	1250

* Relativmaß bei HEINEN

** bezogen auf die Wirksamkeit von
Medroxyprogesteronacetat
("menses-delay-test" nach GREENBLATT)

3. Behandlung der Seren :

Alle Seren wurden noch am gleichen Tage zentrifugiert und bei minus 20°C gelagert.

Manche Seren erreichten Lagerungszeiten bis zu einem Jahr. Das gleichzeitig eingefrorene Kontroll-Serum zeigte auch nach einjähriger Lagerung keine wesentlichen Änderungen in den Plasmaprotein-Konzentrationen.

MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT (1967) finden ein Absinken von alpha-1-Glykoprotein und beta-1-A/C-Globulin in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer. Beim Vergleich zweier Gruppen von Serumproben, die bis 20 Tage und länger als 35 Tage gelagert waren, findet sich ein Unterschied in den Diffusions-Strecken, der im STUDENT-Test mit $p < 0,05$ signifikant ist.

Da offenbar die Diffusions-Strecken direkt verglichen werden und nicht auf ein Standard-Serum Bezug genommen wird, ergeben sich einige methodische Fragen, die in der Arbeit von MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT nicht beantwortet werden.

Die eigenen Untersuchungen an einem Kontroll-Serum (Bestimmung anhand des Standard-Serums der Behring-Werke 10-mal innerhalb der ersten 4 Lagerungsmonate und einmal nach einem Jahr) können die genannten Befunde nicht bestätigen. Hingegen findet sich ein signifikantes Absinken bei alpha-2-SH-Glykoprotein während der ersten 3 Monate Lagerungsdauer (STUDENT-Test für 2 Gruppen mit verschiedener Lagerungsdauer $p < 0,001$).

Der nach einjähriger Lagerungszeit erreichte Meßwert unterscheidet sich nicht von dem nach 3-monatiger Lagerung.

Die Normal-Seren (Gruppe I) und die Seren der Gruppen II und III erreichten etwa die gleiche Lagerungsdauer von 6 - 9 Monaten. Von den wenig gealterten Seren der Schwangeren (IV; 2 Wochen Lagerungsdauer) werden zweckmäßig % des Meßwertes für alpha-2-SH-Glykoprotein abgezogen, um mit den Gruppen I und III vergleichbar zu sein.

B) Methoden

Zur quantitativen Bestimmung der Serumproteine benutzen wir im wesentlichen die "einfache Geldiffusion" (EGD) nach OUDIN (1946). Vergleichsweise wurden Parallelbestimmungen mit der radialen Immunodiffusions-Technik nach MANCINI (1965) durchgeführt.

1. Die "einfache Geldiffusion" (EGD) nach OUDIN (Literatur b. BECKER 1968)

a) Prinzip

Im Gelmedium diffundieren Antikörper und Antigen gegeneinander. Bei bestimmten Konzentrationen fallen die Präzipitationskomplexe sichtbar aus.

Unter den experimentellen Bedingungen der EGD bildet sich ein Präzipitatzylinder aus, dessen Wachstumsgeschwindigkeit ein Maß für die unbekannte Antigen- bzw. Antikörperkonzentration ist.

b) Verfahren

- 1) In vorbehandelte Glasröhrchen wird ein erwärmtes Gemisch (50°C) aus monospezifischem Antikörper und 0,6 %-iger Agarose eingebracht (Mischung im Verhältnis 1 : 1).
- 2) Nach der Verfestigung wird das Antigen (Serum) hinzugegeben.
- 3) Nach einer bestimmten Diffusionszeit des Antigens (externe Phase) in das Gelmedium (interne Phase) im Brutschrank wird mit einer Lupe die Entfernung zwischen dem Meniskus (Grenze zwischen interner und externer Phase) und der Leitkante (untere Begrenzung des Präzipitatzylinders) bestimmt.

c) Mathematische Erfassung

Die bei der EGD auftretenden Phänomene lassen sich sehr einfach mathematisch fassen :

Die Wanderungsgeschwindigkeit des Präzipitats ist proportional der Wurzel der Zeit :

$$h \sim \sqrt{t}$$

$$\text{oder } h = k \sqrt{t}$$

k ist in der Dimension eine Geschwindigkeit und wird häufig als die Wanderungsgeschwindigkeit bezeichnet.

Sie ist umso größer, je höher die Antigenkonzentration (C_{Ag}) ist.

Die Beziehung zwischen k und C_{Ag} lautet :

$$k \sim \log C_{Ag}$$

$$\text{oder } \log C_{Ag} = mk + b$$

Die Beziehung ist als Gerade abbildbar.

Untersucht man die Beziehung zwischen k und der Antikörperkonzentration (C_{Ak}), so findet man ein umgekehrt proportionales Verhältnis, d.h. die Wanderungsgeschwindigkeit ist umso kleiner, je höher C_{Ak} ist.

$$\log C_{Ak} \sim \frac{1}{k}$$

$$\text{oder } k \sim -\log C_{Ak}$$

$$\text{oder } -\log C_{Ak} = nk + b$$

Diese linearen Beziehungen gelten jedoch nur dann, wenn $C_{Ag} \gg C_{Ak}$ ist, somit eine "freie Diffusion" in einer Richtung erfolgt und eine Diffusion der Ak aus der internen Phase in die externe Phase vernachlässigt werden kann.

d) Konsequenzen für die Anwendung

- 1) Aufgrund der Linearität zwischen $\log C_{AG}$ und der Wanderungsgeschwindigkeit ($k = \frac{h}{\sqrt{t}}$) können die Diffusionsstrecken einer bekannten Antigenkonzentration mit den unbekannten Probenkonzentrationen (Patientenserum) in Beziehung gesetzt werden.
Die Gerade kann aus den Meßwerten der Eichlösung zeichnerisch oder durch einen Tischcomputer (OLIVETTI Programma 101) ermittelt werden.
- 2) Der Zeitpunkt der Ablesung spielt nur insofern eine Rolle, als er für Eichlösung und Probe derselbe sein muß.
Das ermöglicht einen günstigen Spielraum für die Praxis.
- 3) Die Linearität der Beziehung ist nur gewährleistet, wenn $C_{AG} \gg C_{AK}$ ist.
Die Einstellung eines richtiger Mischungsverhältnisses ist also für die Genauigkeit der Methode wichtig.
Wir arbeiteten mit unverdünnten Seren. Die Linearität der Beziehung war in allen 16 Proteinen gewährleistet.
- 4) Um den Ablesefehler kleiner zu halten, muß eine ausreichende Wanderungsstrecke (4-8 mm bei 37°C) gewährleistet sein.
Wenn die Antikörperkonzentration zu groß ist, nähert sich die Wanderungsstrecke des Präzipitatkomplexes dem Wert 0.
Bei verschiedenen Ag/Ak-Systemen ließen sich ausreichende Strecken durch Verlängerung der Diffusionszeit erreichen.
Die Diffusionszeit betrug mindestens 24 und höchstens 49 Stunden für die verschiedenen Proteine.
- 5) Da die Qualität der Antiseren von Charge zu Charge schwankt, muß bei jeder neuen Charge die Ak-Verdünnung neu eingestellt werden, um die optimale Schärfe der Leitkante zu erreichen.

Beispiel :

Die zur Ausbildung einer ausreichend scharfen Leitkante notwendige Verdünnung der Präalbumin-Antikörper liegt

für Charge 1456 bei 1 : 15 und

für Charge 1757 bei 1 : 3 .

e) Einflüsse auf die Wanderungsgeschwindigkeit

1) k ist abhängig von der Viskosität des Gels.

Bei steigender Temperatur nimmt die Viskosität der internen Phase ab und die Wanderungsgeschwindigkeit zu. Dies hat Bedeutung für die Qualität des Brutschrankes (siehe "Fehlerquellen" !).

2) Bei Zusatz von Dextranblau in die interne Phase ergeben sich für Albumin Fehlmessungen.

Im Vergleich zur Eichlösung läuft das Albumin der Proben zu langsam.

Dieselbe Eichlösung und dieselben Proben lieferten ohne Dextranblau normale Relationen.

3) Die Höhe der Antigensäule beeinflusst die Wanderungsgeschwindigkeit.

Annähernd gleiche Serummengen in der externen Phase sind deshalb für genaue Messungen erforderlich.

Praktisch läßt sich dies dadurch erreichen, daß man die interne Phase innerhalb eines Absatzes in etwa gleicher Höhe hält und das Röhrchen bis oben hin mit Serum auffüllt. Die somit erreichte Serum-Arbeitshöhe von 25 bis 30 mm liefert gut reproduzierbare Ergebnisse.

4) Weitere Untersuchungen über eventuelle Einflüsse durch Röhrchen-Durchmesser, verdünnendes Agens, die Viskosität in der externen und internen Phase sowie die Höhe der Agarsäule führten MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT (1968) und teilweise RAPP durch.

Bezüglich der Antigenmenge widersprechen sich die Beobachtungen von RAPP, MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT!

Die unter 3) erwähnten eigenen Befunde decken sich mit denen von MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT.

f) Fehlerquellen

Bei unseren Untersuchungen stellten sich innerhalb der OUDIN'schen Methodik folgende Fehlerquellen dar :

- 1) Beim Einfüllen in die Reagenzröhrchen darf das AS/Agargemisch nicht zu kalt (d.h. unter 45°C) sein, da sich sonst Blasen im Agar bilden.

Bei zu großer Hitze werden die Ak zerstört. Deshalb ist bei der Mischung des Agars mit dem Antiserum eine Arbeitstemperatur von 50°C einzuhalten.

- 2) Alle Seren wurden bei -20°C aufbewahrt.

Nach dem Auftauen müssen sie gründlichst durchgeschüttelt werden, da sonst die Konzentrationsverteilung im Reagenzglas unterschiedlich ist.

Außerdem muß das Serum beim Einfüllen in die OUDIN-Röhrchen gute Raumtemperatur besitzen, sonst treten sehr leicht Bläschen in der Serumsäule auf.

- 3) Im Brutschrank müssen die Plastikständer einen genügenden Abstand zu den (aufheizenden) Seitenwänden haben (min. 4 cm). Außerdem darf kein Temperaturgefälle innerhalb des Brutschrankes bestehen. Aus diesem Grunde mußten wir den Brutschrank wechseln.

- 4) Ablesefehler :

RAPP gibt den maximalen Ablesefehler bei geübten Personen mit $\pm 0,1$ mm an (kleinste Einheit auf der Meßlupe).

Mit der folgenden Versuchsanordnung von 40 abzulesenden Röhrchen läßt sich diese Forderung überprüfen :



Die gegenüberliegenden Röhrchen (1 und 40
2 und 39
.....usw.)

sind mit demselben Serum überschichtet.

Bei der Ablesefolge in Pfeilrichtung fand sich ein Unterschied zwischen den Röhrchen 1 bis 20 und 21 bis 40 von max. 0,1 mm. Größere Abweichungen ließen sich auf oben genannte Fehlerquellen zurückführen.

g) Reproduzierbarkeit der OUDIN'schen Methodik

Protein	Versuchsanzahl für dasselbe Kontrollserum	Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) des Kontrollserums in mg/100 ml	s ausgedrückt in % d. Mittelwertes
Präalbumin	11	29,46 $\pm$ 1,33	4,6
Albumin	10	5166 $\pm$ 161	3,1
α_1 -Glykoprotein	11	52,2 $\pm$ 2,3	4,4
α_1 -Lipoprotein	11	107 $\pm$ 3,2	3,0
α_1 -Antitrypsin	11	177 $\pm$ 5,2	3,0
Coeruloplasmin	11	23,6 $\pm$ 1,3	5,5
α_2 -SH-Glykoprot.	11	54,8 $\pm$ 3,0	5,5
α_2 -Makroglobulin	9	343 $\pm$ 8	2,3
β_1 -Lipoprotein	10	74,6 $\pm$ 3,0	4,0
β_1 A/C-Globulin	10	71,4 $\pm$ 6,4	6,2
Transferrin	11	281 $\pm$ 18	6,4
β_2 -Glykoprot. I	10	23,6 $\pm$ 1,3	5,5
IgG	11	1263 $\pm$ 68	5,4
IgA	10	621 $\pm$ 55	8,8
IgM	9	196 $\pm$ 18	9,2

Bei insgesamt 11 Ansätzen mit demselben Kontrollserum wurden der Mittelwert und die Streuung dieses Serums bestimmt (s. Tabelle!).

Für Heptoglobin lag das Kontrollserum vom Typ 2-2 in einem so ungünstigen Bereich (sehr wenig), daß die Wiedergabe dieser Kontrollwerte der guten Ableseschärfe Abbruch täte.

IgM besitzt in unseren Untersuchungen die geringste Wanderungsgeschwindigkeit (Standardserum zwischen 4,0 und 2,0 mm nach 48 Std.). Die Ablesegenauigkeit von $\pm 0,1$ mm hat entsprechend große Auswirkungen; so kommt die hohe Standardabweichung des Kontrollserums zustande.

IgA besitzt eine gute Leitkantenschärfe. Das Kontrollserum liegt jedoch so weit außerhalb der Normalwerte, daß sich die hohe Standardabweichung mit der großen Entfernung des Kontrollserums von der Eichkurve erklären läßt.

Alle übrigen Proteine zeigen für das Kontrollserum eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit.

h) Haptoglobin-Bestimmung

3 verschiedene Haptoglobin-Typen sind genetisch fixiert. Sie unterscheiden sich nicht immunologisch, sondern nur hinsichtlich ihrer Molekülgröße. Dieser Unterschied macht sich bei der Wanderungsgeschwindigkeit des Präzipitat-komplexes bemerkbar.

Der Typ 1-1 erreicht hohe Wanderungsgeschwindigkeiten im Unterschied zu dem langsameren Typ 1-2 und dem sehr langsamen Typ 2-2.

Zur Differenzierung kann man die elektrophoretische Auftrennung verwenden, da die verschiedenen Typen im elektrischen Feld unterschiedlich schnell wandern.

Nach einer von HIRSCHFELD 1959 angegebenen Methode lassen sich die Haptoglobin-Typen differenzieren.

Die gleichzeitige Bestimmung von ca. 12 Proben war möglich.

Die BEHRING-Werke haben für die MANCINI-Technik (Partigen^R) einen Umrechnungsfaktor ermittelt, der die Konzentrationen der einzelnen Typen vergleichbar macht.

Aus Mangel an standardisiertem, nach Typen aufgetrenntem Haptoglobin mußten wir diesen Umrechnungsfaktor für die OUDIN'sche Methodik dadurch finden, daß wir dieselben Seren mehrmals mit der Partigen^R- und OUDIN-Technik ermittelten und den Partigen^R-Faktor proportional übertragen. Für die 3 Typen beträgt er :

Typ :	Partigen ^R	OUDIN
1-1	0,6	0,5
1-2	1,3	1,3
2-2	1,5	1,8

2. Die radiale Immunodiffusionstechnik nach MANCINI

a) Prinzip:

In einer Antikörper-haltigen Agarschicht werden in ausreichendem Abstand Löcher zur Aufnahme des Antigens gestanzt. Die Einfüllung des Serums erfolgt quantitativ mit einer Mikroliter-Spritze.

Nach 24 bis 48 Stunden hat sich eine kreisförmige Präzipitatzone gebildet, deren Durchmesser als Maß für die Antigen-Menge benutzt wird.

b) Verfahren:

Die Antiserum-haltigen Platten werden von den BEHRING-Werken geliefert. Auf einer solchen Platte befinden sich 12 ausgestanzte Löcher zur Aufnahme des Antigens.

- 1) Die Antigenlösungen werden z.T. stark verdünnt und mit einer Mikroliter-Spritze in die Löcher eingebracht.
- 2) Nach maximal 2 Tagen ändert sich die Präzipitatzone nicht mehr, und ihr Durchmesser kann mit einer Meßlupe bestimmt werden.

Für die mathematische Erfassung und Auswertung verweisen wir auf die Arbeiten von BECKER u. Mitarb. (1968).

Da wir die Partigen^R-Methode nur vergleichsweise heranzogen, seien nur kurz die Erfahrungen im Vergleich zur EGD wiedergegeben.

c) Vergleich zwischen OUDIN- und Partigen^R-Technik

Bei der Partigen^R-Methode werden von den 12 Stanzlöchern 3-4 für die Eichlösung und das Kontrollserum benötigt. Das Auftragen der Antigen-Lösungen muß sehr exakt erfolgen, der Agar darf nicht verletzt werden; außerdem darf an der Spritzenspitze kein Tropfen hängen. Der Vorgang des Abwischens eines Tropfens muß jedesmal der gleiche sein, das Auftragen erfordert Konzentration.

Der Vorteil der Methode besteht in ihrer grundsätzlichen Unabhängigkeit von der Zeit.

Als Nachteil muß man die Notwendigkeit von vielen verschiedenen Verdünnungen bezeichnen (Verdünnungsfehler), wogegen wir mit der OUDIN-Methode mit unverdünnten Seren arbeiteten.

Die EGD hat außerdem den großen Vorteil, daß man bis zu 30 verschiedenen Proben gleichzeitig messen und dabei die Eichlösungen sogar in Doppelbestimmungen mitlaufen lassen kann.

Die Partigen^R-Methode ermöglicht nur 8-9 Messungen mit demselben Eichlösungsansatz in Einfachbestimmung. Wird der Agar verletzt - was hin und wieder vorkommt - so schrumpft die Zahl der Meßmöglichkeiten weiter. Die Kosten für eine Bestimmung liegen bei der Partigen^R-Methode wesentlich höher.

Diese praktischen und finanziellen Nachteile gegenüber der EGD wären jedoch unerheblich, wenn die Partigen^R-Methode eine bessere Reproduzierbarkeit aufwiese.

In unseren Untersuchungen fanden wir eine bessere Reproduzierbarkeit in der EGD.

3. Die Schilddrüsentests T_3 und T_4

Der T_3 - und T_4 -Test wurden mit den Kits der ABOTT-Laboratories durchgeführt.

Die Methoden werden bei GREBE (1969) und KENNEDY (1967) beschrieben.

4. Statistische Methoden

Folgende Tests kamen zur Anwendung :

- a) der STUDENT-Test zum Vergleich der Mittelwerte von 2 Gruppen mit verschiedener Einnahmedauer;
- b) die einfache Varianzanalyse für den Vergleich der Mittelwerte mehrerer Gruppen untereinander;
- c) beim Vergleich einzelner Mittelwerte bei mehr als 2 Gruppen werden die Konfidenz-Intervalle für die Differenzen der Mittelwerte nach SCHEFFE festgestellt.

Diese Methode ist sehr konservativ, d.h. Mittelwerts-Unterschiede werden seltener als bei anderen Verfahren als signifikant bezeichnet. Es werden deshalb auch Mittelwerts-Unterschiede angegeben, die unterhalb $p < 0,1$ liegen (nur beim Präparat-Wirkungsvergleich bei alpha-1-Antitrypsin);

- d) die doppelte Varianzanalyse für die Auswertung der Ergebnisse bei Frauen vor, nach einmonatiger und nach dreimonatiger oraler Antikonception (Gruppe II);
- e) die lineare Regressionsanalyse zur Prüfung auf Altersabhängigkeit und zur Bestimmung der mittleren jährlichen Änderung;
- f) partiell hierarchisches Modell der Varianzanalyse für den Vergleich der Veränderungen zwischen 3-monatiger oraler Antikonception mit Etalontin^R und Orlest^R;
- g) Zuordnung der Probandinnen unter Verwendung der 16 Variablen :
Mit einer speziellen Form der Diskriminanz-Analyse wurde untersucht, inwieweit die Probandinnen unter Verwendung der 16 Variablen (Proteinkonzentrationen) den verschiedenen Gruppen richtig zugeordnet werden;
- h) Gegenüberstellung der Gesamtvektoren bei den Frauen der Gruppe II mit eigenen Vergleichswerten.
Der Gesamtvektor stellt eine mathematische Zusammenfassung der in 16 Variablen (Proteinen) enthaltenen Information dar.
Der Vergleich der mittleren Gesamtvektoren an den 3 Zeitpunkten in der Gruppe II läßt den Zeitpunkt der stärksten Konzentrationsänderungen erkennen.

IV. E r g e b n i s s e :

A) Normalwerte

Bei der Zusammenstellung von Normalwerten für die Plasmaproteine von Frauen zwischen 18 und 42 Jahren ergibt sich die Frage, ob Einflüsse des Alters und des Zyklus vorhanden sind. Ferner interessiert ein Vergleich zwischen den eigenen Normalwerten und solchen anderer Laboratorien.

1. Altersabhängigkeiten

Wir teilten unser Material zunächst in vier Gruppen auf :

- a) 18 - 22 Jahre (n = 48)
- b) 23 - 27 " (n = 16)
- c) 28 - 32 " (n = 14)
- d) Alter als
33 Jahre (n = 10)

Im Gruppentest der einfachen Varianzanalyse ergeben sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte der Altersgruppen für Albumin ↓

alpha-2-Makroglobulin ↓
beta-1-Lipoprotein ↑ .

Im Test für lineare Regressions-Analyse findet sich außer in den genannten Proteinen noch ein altersabhängiger Anstieg von alpha-1-Lipoprotein, Coeruloplasmin und Transferrin

und ein Abfall von Antitrypsin (vgl. nachstehende Tabelle !)

Protein	Konzentrations- änderung / Jahr in mg/100 ml	Regressions- analyse p <
Albumin	-22,3	0,01
α_1 -Lipoprotein	+ 0,4	0,05
α_1 -Antitrypsin	- 1,4	0,05
Coeruloplasmin	+ 0,25	0,05
α_2 -Makroglobulin	- 4,9	0,001
β_1 -Lipoprotein	+ 0,9	0,01
Transferrin	- 1,8	0,05

Die höchste Signifikanz im Test für lineare Regressions-Analyse erreicht das alpha-2-Makroglobulin.

Die eigenen Beobachtungen beim alpha-2-Makroglobulin stimmen mit den Berichten in der Literatur überein.

WEISS (1965) untersucht die Frage, wann das Serumeiweiß-Spektrum im Kinde "ausgereift" sei, indem er das Kindes- und Jugendalter willkürlich in mehrere Gruppen einteilt und den Erwachsenen gegenüberstellt. Er findet in der alpha-2-Globulinfraktion einen systematischen Abfall; im einzelnen ist vor allem das alpha-2-Makroglobulin daran beteiligt.

GANROT und SCHERSTÉN (1967) messen einen kontinuierlichen Abfall von alpha-2-Makroglobulin bis zum 30. Lebensjahr.

2. Zyklusabhängigkeiten

Um diese Frage vollständig beantworten zu können bedarf es einer ausführlichen Untersuchung mit einem genügend großen Kollektiv von Frauen, denen z.B. täglich Blut entnommen wird.

Bei einer groben Unterscheidung zwischen erster und zweiter Zyklushälfte und dem Vergleich von je 2 Blutentnahmen bei 18 Probandinnen (zwischen 18 und 22 Jahren) konnten in den eigenen Untersuchungen keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

KAFFARNIK prüfte 1969 die Serumlipide auf Zyklusabhängigkeit und kam zu dem Schluß, daß die Hormon-Konzentrationsänderungen im Zyklus offensichtlich zu kurzfristig sind, um die sonst unter Östrogen-Verabreichung beobachteten Veränderungen der Serumlipide feststellen zu können - im Gegensatz zu OLIVER und BOYD (1959), die die Veränderungen in den Serumlipiden während des Zyklus den Hormon-Konzentrationsschwankungen zuschreiben.

Die Beobachtung, daß die Haptoglobin-Konzentration während des Zyklus schwankt. (NYMAN 1959), deutet BORGLIN (1961) als Folge der Hormon-Konzentrationsänderungen.

v.STUDNITZ und BEREZIN beschreiben 1958 Serum-Cu-Schwankungen im Zyklus. Durch die enge Korrelation Cu/Coeruloplasmin (PRELIWITZ 1968) sind diese Veränderungen gleichbedeutend mit Coeruloplasmin-Konzentrationsschwankungen.

Im Vergleich zu den Coeruloplasmin-Veränderungen in der Schwangerschaft und unter o.A. sind die Zyklus-Einflüsse jedoch unbedeutend (CARRUTHERS 1966).

3. Vergleich eigener Normalwerte mit denen anderer Laboratorien

Die Gegenüberstellung mit Normalwerten aus anderen Laboratorien (siehe Anhang, Tab.1) zeigt die größte Übereinstimmung mit den von den BEHRING-Werken angegebenen Werten (nach BECKER und Mitarb. 1968).

In 3 Proteinen bestehen größere Abweichungen :

die eigenen Mittelwerte von saurem alpha-1-Glykoprotein und beta-1-A/C-Globulin liegen tiefer, der Mittelwert von IgM liegt höher als bei den BEHRING-Werken.

Für IgM könnte dieser Unterschied auf die im Abschnitt "Reproduzierbarkeit" genannten methodischen Schwierigkeiten zurückzuführen sein.

B) Veränderungen unter oraler Antikonzeption

1. Veränderungen in der Gruppe II (Etalontin^R/Orlest^R) :

Bei 19 Frauen der Gruppe II finden sich nach dreimonatiger oraler Antikonzeption

Präalbumin
alpha-1-Lipoprotein
alpha-1-Antitrypsin
Coeruloplasmin
beta-1-Lipoprotein
beta-1-A/C-Globulin
Transferrin
alpha-2-SH-Glykoprotein signifikant erhöht,

alpha-1-Glykoprotein
Haptoglobin
IgA und IgM signifikant erniedrigt.
Albumin zeigt die Tendenz zur Erniedrigung.
beta-2-Glykoprotein I sinkt zunächst ab und steigt dann
 leicht über den Ausgangswert an
 ($p < 0,05$ i.d. doppelten Varianzanalyse).
alpha-2-Makroglobulin und
Immunglobulin G bleiben unbeeinflusst von
 Etalontin^R und Orlest^R.
(Einzelergebnisse siehe Anhang, Tab.2 !)

In den beiden Untergruppen der Gruppe II (Etalontin^R-Gruppe, Orlest^R-Gruppe) lassen sich ebenso wie in der Gesamtgruppe II die Konzentrationsänderungen von

alpha-1-Glykoprotein,
alpha-1-Lipoprotein,
alpha-1-Antitrypsin,
Coeruloplasmin,
alpha-2-SH-Glykoprotein und
Transferrin statistisch klar sichern.

Die Anstiegstendenzen, die in beiden Untergruppen für das beta-1-Lipoprotein und das Präalbumin zu finden sind, werden erst in der Gesamtgruppe statistisch sicherbar.

Alle übrigen Proteine sind in der Gesamtgruppe und der größeren Orlest^R-Gruppe signifikant verändert und zeigen ähnliche Tendenzen in der Etalontin^R-Gruppe (Haptoglobin, beta-1-A/C-Globulin, IgA, IgM, beta-2-Glykoprotein I) oder sind in keiner Gruppe nachweisbar verändert (alpha-2-Makroglobulin, IgG).

Vergleicht man den Verlauf der Konzentrations-Änderungen in den beiden Untergruppen (partiell hierarchisches Modell der Varianzanalyse), so finden sich Unterschiede im Präalbumin und alpha-1-Lipoprotein.

In der Etalontin^R-Untergruppe steigt die Präalbumin-Konzentration rascher und die alpha-1-Lipoprotein-Konzentration langsamer an als in der Orlest^R-Untergruppe.

Der Unterschied nähert sich der Signifikanzschranke für $p = 0,05$ im Präalbumin und erreicht sie im alpha-1-Lipoprotein.

2. Vergleich der Gruppe III (Frauen mit verschiedenen o.A.) mit der Gruppe I (Normalgruppe)

Stellt man 102 Frauen der Gruppe III der Normalgruppe gegenüber, so werden die innerhalb der Gruppe II erhobenen Befunde bestätigt; nur in den Immunglobulinen IgA und IgM findet sich ein abweichendes Verhalten.

Der in der Gruppe II gefundene Abfall der IgA- und IgM-Serum-Konzentrationen kann im Vergleich der Gruppe III mit der Normalgruppe statistisch nicht gesichert werden.

Die von den 19 Frauen der Gruppe II nach dreimonatiger oraler Antikonception erreichten Plasmaprotein-Konzentrationen entsprechen weitgehend denen der 102 Frauen der Gruppe III nach längerer Einnahme verschiedener o.A. .

Bei 2 Proteinen finden sich im STUDENT-Test hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) :

beim alpha-1-Antitrypsin und Coeruloplasmin liegen die Mittelwerte der Gruppe II nach dreimonatiger oraler Antikonception signifikant höher als die der Gruppe III nach längerer Einnahme von verschiedenen o.A.

(vgl. auch Abschnitt "Einflüsse der Einnahmedauer", IV. B) 5. !)

3. Präparat-Unterschiede in der Wirkung auf die Plasmaprotein-Konzentrationen

Die 3 größeren Untergruppen der Gruppe III (Eugynon^R-, Aconcen^R-, Lyndiol^R-Gruppe) zeigen in der Varianzanalyse signifikante

Unterschiede der Mittelwerte für	Präalbumin	(p < 0,05)
	alpha-1-Glykoprotein	(p < 0,05)
	alpha-1-Lipoprotein	(p < 0,01)
	Coeruloplasmin	(p < 0,001)
	Antitrypsin	(p < 0,05)
	beta-1-Lipoprotein	(p < 0,05) .

Eine weitergehende Analyse (Vergleich der Gruppen untereinander mit dem SCHEFFE-Test) zeigt, daß sich die wesentlichen Unterschiede gegenüber der Aconcen^R-Gruppe ergeben. (Vgl. auch Anhang, Tabelle 3!)

4. Altersabhängigkeiten der Plasmaprotein-Konzentrationen unter o.A.

Die bei den Frauen der Normalgruppe gefundenen Altersabhängigkeiten in 7 Serumproteinen lassen sich bei den Frauen in der Eugynon^R-Gr. und der Aconcen^R-Gruppe mit dem Test für lineare Regression nur noch für das alpha-2-Makroglobulin nachweisen (p < 0,001 bzw. < 0,01). Das ist insofern bemerkenswert, als alpha-2-Makroglobulin in seiner Serumkonzentration nicht von o.A. beeinflußt wird.

Bei den 19 Frauen der Gruppe II lassen sich an den verschiedenen Zeitpunkten keine Altersabhängigkeiten der Serumprotein-Konzentrationen eruieren, auch nicht für das alpha-2-Makroglobulin. Nach GANROT und SCHERSTEN (1967) fällt das alpha-2-Makroglobulin bis zum 30. Lebensjahr ab und behält das erreichte Niveau.

Bei einem Durchschnittsalter von 31,7 Jahren für die altersmäßig eng zusammenliegenden Frauen der Gruppe II könnte man die Beobachtung GANROTs als Erklärung für das Fehlen des sonst hochsignifikanten altersabhängigen Verhaltens von alpha-2-Makroglobulin annehmen.

In der Schwangerschaft ist auch das alpha-2-Makroglobulin signifikant verändert. Bei diesem Protein läßt sich ebenso wenig wie in den übrigen 15 gemessenen Proteinen eine Altersabhängigkeit der Serumkonzentrationen entdecken.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter dem Einfluß von o.A. und der Schwangerschaft die bei Frauen der Normalgruppe bestehenden Altersabhängigkeiten nicht mehr nachzuweisen sind, abgesehen von alpha-2-Makroglobulin, das von o.A. in seiner Serumkonzentration nicht beeinflußt wird.

5. Einflüsse der Einnahmedauer

Das Verhalten des mittleren Gesamtvektors der Gruppe II (vgl. Abschnitt "Statistische Methoden" !) zu den drei Zeitpunkten zeigt, daß die stärksten Konzentrationsänderungen der 16 Plasmaproteine bereits nach einmonatiger oraler Antikonzepktion auftreten. Der mittlere Gesamtvektor erhöht sich anschließend nur noch geringfügig (vgl. Abb.1 !)

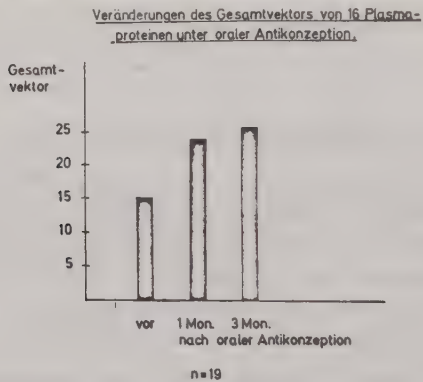


Abbildung 1

Bei einer Frau, von der nach einwöchiger Eugynon^R-Medikation Blut entnommen wurde, hatte das Coeruloplasmin bereits klar den Normalbereich überschritten.

Bei 31 Frauen mit eigenem Kontrollwert sind nach einmonatiger Einnahme von Orlest^R bzw. Etalontin^R bereits 11 Proteine signifikant in ihren Serumkonzentrationen verändert (vgl. Anhang, Tabelle 2a₂ !)

Bei einer länger als drei Monate dauernden oralen Antikonzepktion könnten sich theoretisch die Plasmaprotein-Konzentrationen weiter verändern, auf demselben Niveau bleiben oder wieder zu den Ausgangswerten zurückkehren.

Für die Eugynon^R-Gruppe (40 Frauen, die dieses Präparat drei Monate und länger eingenommen hatten,) wurde diese Frage mit dem Test für lineare Regressionsanalyse und dem STUDENT-Test (Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen) untersucht. Im Test für lineare Regression fand sich in keinem Protein eine lineare Abhängigkeit von der Einnahmedauer.

Der STUDENT-Test (13 Frauen mit 3-6monatiger Eugynon^R-Einnahme gegenüber 27 mit längerer Einnahmedauer) zeigte eine signifikant geringere Antitrypsin-Konzentration im Serum der Frauen mit längerer oraler Antikonzepktion ($p < 0,05$).

19 Frauen der Gruppe II unterscheiden sich nach dreimonatiger oraler Antikonzepktion mit Etalontin^R und Orlest^R im STUDENT-Test durch einen signifikant höheren Mittelwert von 102 Frauen der Gruppe III mit längerer Einnahmedauer.

Sogar gegenüber einer kleinen Gruppe von 7 Frauen aus der Gr. III unter Etalontin^R und Orlest^R ist dieser Unterschied in der alpha-1-Antitrypsin-Konzentration signifikant.

Im STUDENT-Test signifikante Unterschiede weisen die Mittelwerte der beiden zuletzt genannten Gruppen auch beim Coeruloplasmin und alpha-2-SH-Glykoprotein auf. Möglicherweise bestehen auch bei diesen beiden Proteinen Abhängigkeiten von der Einnahmedauer. (Vgl. Anhang, Tab. 4!)

Interessant ist das in der doppelten Varianzanalyse signifikante Verhalten von beta-2-Glykoprotein I ($p < 0,05$).

Nach einmonatiger oraler Antikonzepktion ist die Serumkonzentration verringert und kehrt nach 3-monatiger Einnahme von Etalontin^R bzw. Orlest^R zum Ausgangswert zurück.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß für 13 der 16 gemessenen Serumprotein-Konzentrationen nach dreimonatiger oraler Antikonzepktion ein Niveau erreicht ist, das unter weiterer kontinuierlicher Einnahme von o.A. jahrelang unverändert bleibt.

Die eigenen Befunde bezüglich der Einnahmedauer haben Parallelen in der Literatur :

WYNN und DOAR (1966), die die Plasma-Lipide bei 102 Frauen mit Ovulationshemmer-Einnahme von drei Monaten bis zu mehreren Jahren messen, können keine Abhängigkeit von der Einnahmedauer feststellen.

Nach FLORSHEIM und FAIRCLOTH (1964) stabilisieren sich die Schilddrüsentest-Veränderungen unter oraler Antikonception auf einem neuen Niveau^{*)}, bleiben bis zum Absetzen der o.A. unverändert und kehren dann innerhalb von 4-8 Wochen zum Ausgangswert zurück.

ROBERTSON (1967) findet für die alpha-1-Globuline einen Anstieg bis zum dritten Einnahme-Monat, Albumin fällt bei längerer oraler Antikonception weiter ab.

BURTON (1967) gibt bei Gruppen mit verschieden langer oraler Antikonception keine Unterschiede für das Transferrin an, ebenso MONDORF u. Mitarb. (1968) für das Coeruloplasmin.

Diese Befunde und die eigenen Ergebnisse ermöglichen es, die Frauen der Gruppe III ungeachtet der unterschiedlichen Einnahmedauer zusammenzufassen und mit den Frauen der Gruppen I und IV zu vergleichen.

*) vgl. auch eigene Ergebnisse unter IV. E) :

"T₃- und T₄-Test unter oraler Antikonception" !

c) Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen
am Ende der Schwangerschaft

Bei den meisten Proteinen finden sich die in den Gruppen II und III festgestellten Tendenzen im gleichen Ausmaß oder verstärkt wieder.

Gegenüber der Normalgruppe sind alle Proteine außer IgM signifikant verändert (vgl. auch Anhang, Tabellen 5 und 6 !)

Mit den Ovulationshemmern gleichsinnige, aber stärkere Veränderungen sieht man in der Schwangerschaft bei

alpha-1-Lipoprotein,
alpha-1-Antitrypsin,
beta-1-Lipoprotein,
Albumin,
Transferrin,
alpha-2-SH-Glykoprotein,
Coeruloplasmin,
Haptoglobin.

Keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Gruppe III finden sich im

alpha-1-Glykoprotein, und
beta-1_{A/C}-Globulin.

Gegensinniges Verhalten zeigt das Präalbumin; seine Serumkonzentration fällt gegenüber dem Normalwert um 9,5 % ab.

alpha-2-Makroglobulin ist im Gegensatz zur Gruppe III gegenüber der Normalgruppe erhöht,

beta-2-Glykoprotein I fällt gegen die Normalgruppe um 31,5 % ab.

Sehr auffällig ist die gegenüber der Normalgruppe 100%-ige Erhöhung des beta-1-Lipoproteins.

In den Immunglobulinen fallen die Konzentrationen von IgA und IgG signifikant gegen den Normalwert ab. Der Vergleich mit den Veränderungen unter o.A. bringt unterschiedliche Ergebnisse, da sich IgA und IgM im Verhalten der Serumkonzentrationen in Gruppe II und III voneinander unterscheiden.

D) Zuordnung der Probandinnen unter Verwendung der 16 Variablen

(Protein-Konzentrationen)

Mit einer speziellen Form der Diskriminanz-Analyse wurde untersucht inwieweit die Probandinnen unter Verwendung der 16 Variablen (Plasmaprotein-Konzentrationen) den verschiedenen Gruppen richtig zugeordnet werden.

Dabei zeigte sich die Zuordnung zu den einzelnen o.A. nur für Aconcen^R recht gut.

Schwangere und Probandinnen der Normalgruppe werden weitgehend richtig zugeordnet (vgl. nachstehende Tabelle !)

Einschränkend muß gesagt werden, daß die korrekte Zordnung bei den Fällen, aus denen die Diskriminanzformel berechnet wurde, stets relativ hoch ist. Es ist zu erwarten, daß bei neuen Fällen die Rate der korrekten Zuordnung geringer wird.

Aconcen^R fällt innerhalb der verwendeten o.A. auf (vgl. auch IV. B)3., Präparatunterschiede !). Nach HEINEN besitzt Aconcen von den verwendeten Präparaten die stärkste Östrogen- und Gestagen potenz.

Die Plasmaprotein-Konzentrationsänderungen in der Schwangerschaft sind so groß, daß alle Schwangeren richtig zugeordnet werden und auch keine Probandin der anderen 5 Gruppen als schwanger "verdächtig" wird.

Gruppen	Besetzung	Zuordnung (absolut)					
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Aconcen ^R	n = <u>17</u> (1)	<u>16</u>	1	-	-	-	-
Lyndiol ^R	n = <u>21</u> (2)	1	<u>13</u>	3	4	-	-
Norethist.	n = <u>12</u> (3)	1	1	<u>8</u>	1	1	-
Eugynon ^R	n = <u>40</u> (4)	4	5	10	<u>18</u>	3	-
Normal	n = <u>94</u> (5)	-	1	2	2	<u>89</u>	-
Schwangere	n = <u>25</u> (6)	-	-	-	-	-	<u>25</u>

E) T_3 - und T_4 -Test unter oraler Antikonzeption

Unter oraler Antikonzeption sinkt der T_3 -Test ab und steigt der T_4 -Test an.

Die nachstehende Abbildung (Abb. 2) zeigt das Verhalten des T_3 -Tests bei 7 Frauen der Gruppe II und des T_4 -Tests bei 15 Frauen der Gruppe II unter dreimonatiger oraler Antikonzeption.

Die bei weiteren 40 Frauen der Gruppe III vorgenommenen T_3 - und T_4 -Tests beweisen, daß die Veränderungen auch bei längerer Einnahmedauer bestehen bleiben.

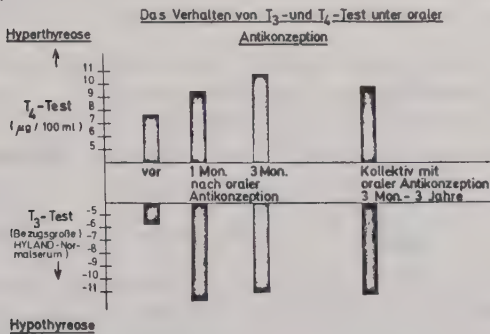


Abbildung 2

Das Verhalten der Schilddrüsen-Tests unter o.A. und in der Schwangerschaft ist in der Literatur oft diskutiert worden, die Befunde sind eindeutig.

Die TBG- und PBI-Erhöhen sind Östrogen-Effekte (ROCKNER 1967, GOOLDEN 1967, MUSA 1967).

Das einzige Progestagen, das eine PBI-Erhöhung bewirken kann, ist Norethynodrel (WINIKOFF 1968). Es besitzt einen östrogenen Abbaupfad und deutliche östrogene Nebenwirkungen (PAULSEN 1962, DRILL 1965, LAYNE 1965).

Nach FOLDENAUER und BOEHM (1970) besteht ein Antagonismus zwischen Östrogenen und Androgenen in der Wirkung auf die TBG-Konzentration im Serum. Progestagene mit androgenen Nebenwirkungen können den Östrogen-Effekt nicht aufheben (FLORSHEIM und FAIRCLOTH 1964).

Die Erhöhung von TBG ist bis zu einem gewissen Grade dosisabhängig (BOCKNER und ROMAN 1967); zwischen größeren Dosen lassen sich keine Unterschiede mehr feststellen (FISHER 1966, FLORSHEIM 1964).

TBG und die Schilddrüsentests sind in der Schwangerschaft im Sinne einer Östrogen-Wirkung verändert.

Die Östrogene beeinflussen zwar die TBG-Konzentration, lassen aber den "Free-Thyroxine-Index" (FTI) unverändert (COOLDEN und Mitarb. 1967, BOCKNER und ROMAN 1967).

Bei den in der Literatur erwähnten thyroxinbindenden Proteinen neben TBG (Präalbumin und Albumin, VISSCHER 1963) zeigen die eigenen Ergebnisse eine Östrogen-Unabhängigkeit für Präalbumin und ein Absinken der Albumin-Konzentration unter Östrogenen. Die östrogenbedingte Erhöhung der Thyroxinbindungs-Kapazität des Serums kann demnach nur mit der Vermehrung des TBG erklärt werden. Dies wird auch durch die Beobachtung bestätigt, daß zwischen den 16 gemessenen Plasmaprotein-Konzentrationen und den T_3 - bzw. T_4 -Test keinerlei Korrelationen herstellbar sind.

V. Besprechung der Ergebnisse

A) Die Veränderungen der Plasmaprotein-Konzentrationen im einzelnen (Befunde und Diskussionen)

Um die Einzeldiskussionen übersichtlich zu gestalten, werden die Befunde - für je ein Plasmaprotein zusammengefaßt - der Diskussion vorangestellt.

Außerdem wird jeder Einzeldiskussion eine graphische Darstellung beigelegt.

Legende für alle folgenden Abbildungen :
(Die Gruppen sind farblich unterschieden)

Gruppe :	Besetzung :	Farbe :
Etalontin ^R	n = 6 bzw. 9	
Orlest ^R	n = 13 bzw. 22	
Gr.II (gesamt)	n = 19 bzw. 31	
Eugynon ^R	n = 40	
Lyndiol 2,5 ^R	n = 21	
Aconcen ^R	n = 17	
Gr.III (gesamt)	n = 102	
Schwangere	n = 25	
Normal-Gruppe	n = 94	

Statistik

PRÄALBUMIN

23 24 25 26 27 28 29 mg / 100 ml

Ergebnisse in der Gr. II

doppelte
Varianz-
analyse

$P < 0,05$

vor

nach 1 Monat

nach 3 Monaten

Etalontin^R
Orlest^R
n = 19

Verlaufs-
vergleich

$P < 0,1$

vor

nach 1 Monat

nach 3 Monaten

Orlest^R
n = 13

vor

nach 1 Monat

nach 3 Monaten

Etalontin^R
n = 9

Gr. I III IV

Vergleich der Gr. I, III u. IV

Scheffé-
Test
 $P \ll$

- 0,01 0,05 n = 94

0,01 - 0,001 n = 102

0,05 0,001 - n = 25

Gr. I Normal
III. Gr. versch. o.A.
Gr. IV Schwangere

Eug^R Aco^R Lyn^R

Präparat-unterschiede

Scheffé-
Test
 $P \ll$

- 0,05 - n = 40

0,05 - 0,1 n = 17

- 0,1 - n = 21

Eugynon^R
Aconcen^R
Lyndiol 2,5^R

1. Präalbumin :

Gruppe II :

Die Präalbumin-Konzentration der Gesamtgruppe II ist nach 3-monatiger Einnahme von Etalontin^R und Orlest^R signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Im Vergleich der beiden Untergruppen finden sich Unterschiede in der Anstiegsgeschwindigkeit (Etalontin^R-Gruppe steigt rascher an), die sich jedoch (noch) nicht statistisch sichern lassen ($p < 0,1$ im partiell hierarchischen Modell der Varianzanalyse).

Gruppe III :

Die Gesamtgruppe und die Untergruppen außer der Aconcen^R- und der Ovulen^R-Gruppe sind signifikant gegenüber der Normalgruppe erhöht. Aconcen^R und Ovulen^R lassen die Präalbuminkonzentration im Serum unverändert.

Gruppe IV :

Bei 25 vor der Entbindung stehenden Frauen ist Präalbumin in seiner Serum-Konzentration signifikant gegenüber den Normwerten abgefallen.

Diskussion :

FLORSHEIM und FAIRCLOTH (1964) finden TBPA (Thyroxine Binding Pre-Albumin) unverändert bei Gabe der

Progestagene	Medroxyprogesteron, Norethrel, Chlormadinon.
--------------	--

Norethisteron läßt TBPA signifikant ansteigen.

In Orlest^R und Etalontin^R ist Norethisteronacetat enthalten und in Aconcen^R Chlormadinon.

Die Parallele zu den eigenen Untersuchungen ist offensichtlich.

In den eigenen Untersuchungen ist Präalbumin das einzige der 16 gemessenen Plasmaproteine, das sich in seiner Serum-Konzentration unter o.A. und in der Schwangerschaft gegensinnig verhält.

Die eigenen Ergebnisse zeigen ferner, daß o.A. mit bestimmten Progestagenen (Norethisteronacetat, Norgestrel, Lynestrenol)

die Präalbumin-Konzentration erhöhen, während andere sie unverändert lassen (Chlormadinon, Ethinodiolacetat).

Offensichtlich ist also die Präalbumin-Konzentrationsänderung unter o.A. nicht auf die Östrogen-Komponente zurückzuführen.

Da sich die drei Präalbumin beeinflussenden Progestagene sowohl in ihren Abbauwegen als auch in ihrer klinischen Wirkung und ihrer gestagenen Potenz unterscheiden, läßt sich der Befund nicht weiter differenzierend deuten.

Der (allerdings noch nicht signifikante) unterschiedliche Anstiegsverlauf zwischen Orlest^R und Etalontin^R läßt vermuten, daß die Progestagenmenge Einfluß auf die Einstellungsgeschwindigkeit der veränderten Serum-Konzentration hat (ähnliche Beobachtungen sind beim alpha-1-Lipoprotein zu finden).

Die gefundene Erniedrigung der Präalbumin-Konzentration in der Schwangerschaft deckt sich mit den Beobachtungen von OPPENHEIMER u. Mitarb. (1963). SCHLAGETTER und SCHWICK konnten 1961 keine Präalbumin-Konzentrationsänderung während der Schwangerschaft feststellen.

Nach OPPENHEIMER u.Mitarb. ist die Präalbumin-Konzentration in der Hyperthyreose und bei verschiedenen "Nicht-Schilddrüsen-Erkrankungen" erniedrigt.

MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT (1967) beschreiben eine Erniedrigung der Präalbumin-Konzentration im Serum bei akuter und chronischer Hepatitis, Leberzirrhose, Plasmozytom und Diabetes mellitus.

Die Regelung der Präalbumin-Konzentration im Blut unterliegt demnach vielfältigen Einflüssen.

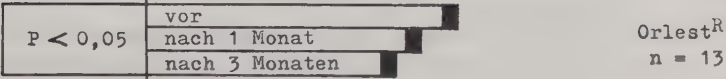
Präalbumin ist als Thyroxin-bindendes Protein bekannt (INGBAR 1958). Nach VISSCHER (1963) wird das Thyroxin aber im wesentlichen von TBG gebunden, erst bei höheren Konzentrationen auch von TBPA und Albumin.

FLORSHEIM und FAIRCLOTH (1964) finden die Bedeutung von TBPA für den Schilddrüsen-Stoffwechsel nicht so groß, wie von OPPENHEIMER und Mitarb. angegeben. Bei TBG-Serumkonzentrations-Variationen finden sie entsprechende Veränderungen im PBI, ein Anwachsen des TBPA um 50 % läßt das PBI unbeeinflußt.

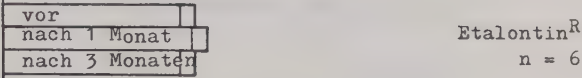
In den eigenen Untersuchungen lassen sich die Präalbumin-Konzentrationsänderungen nicht mit den Veränderungen im T₃- und T₄-Test korrelieren, was für die Interpretation von FLORSHEIM und FAIRCLOTH spricht.

3,5 3,7 3,9 4,1 4,3 4,5 4,7 g / 100 ml

Ergebnisse der Gr.II



doppelte
Varianz-
analyse



Vergleich der Gr. I,III u. IV

	Gr.I	III	IV		
Scheffé-	-	0,001	0,001	n = 94	Gr.I Normal
Test	0,001	-	0,001	n = 102	Gr.III versch. o.A.
P <	0,001	0,001	-	n=25	Gr.IV Schwangere



2. Albumin :

Gruppe II :

- a) Der Konzentrationsabfall ist nur in der Orlest^R-Gruppe signifikant, die Etalontin^R-Gruppe bleibt unverändert. die Gesamtgruppe zeigt eine Tendenz zur Erniedrigung.
- b) Bei Frauen unter Etalontin^R und Orlest^R ist Albumin nach einmonatiger Einnahme signifikant abgefallen.
Für die Orlest^R-Untergruppe allein (n=22) ist der Abfall schon signifikant.

Gruppe III :

Gegenüber der Normalgruppe ist die Gesamtgruppe III signifikant erniedrigt. Die Mittelwerte der Untergruppe unterscheiden sich nur geringfügig voneinander.

Gruppe IV :

Bei 25 vor der Entbindung stehenden Frauen ist die Albumin-Serumkonzentration um 32 % gegenüber der Norm gefallen.

Diskussion :

ADLERKREUTZ u.Mitarb. (1968) beobachten einen Albumin-Abfall unter dem Östrogen Mestranol, der bei Gabe des Progestagens Lynestrenol ausbleibt, aber bei Verabreichung der Kombination wieder auftritt.

MUSA u.Mitarb. (1967) finden Albumin bei Gabe von 0,5 mg Äthinyl-Östradiol signifikant erniedrigt.

HÖNGER und ROSSING (1969) weisen bei 10 Frauen unter Ovulen^R-Einfluß nach, daß die Albumin-Synthese vermindert und deshalb die Serumkonzentration verringert ist.

ROBERTSON (1967) gibt eine Albumin-Erniedrigung bei Kurz- und Langzeitbehandlung (3 Monate bzw. länger als 12 Monate) mit o.A. an. Albumin erscheint unter der länger dauernden Behandlung noch stärker erniedrigt.

PILGERAM und PICKART sehen 1963 einen Albumin-Abfall von 20 % unter Enovid^R.

Nach HORNE u.Mitarb. (1970) bleibt die Albumin-Konzentration im Serum von verschiedenen o.A. unbeeinflusst.

KAFFARNIK u.Mitarb. finden 1971 nur die Tendenz des Absinkens unter verschiedenen o.A.

Die eigenen Untersuchungen zeigen einen signifikanten Abfall der Albumin-Konzentration in der Orlest^R-Gruppe (schon nach einmonatiger Einnahme). Ebenso liegt der Mittelwert der Gruppe III signifikant tiefer als der der Normalgruppe.

Daß das fehlende Absinken der Albumin-Konzentration im Serum der 6 Frauen unter Etalontin^R von der gegenüber Orlest^R größeren Menge an Norethisteronacetat in Etalontin^R bedingt ist, erscheint fraglich; denn der Mittelwert von 6 Frauen der Gruppe III, die länger als drei Monate Anovlar^R einnahmen (Anovlar^R enthält mehr Norethisteronacetat als Etalontin^R und Orlest^R), unterscheidet sich nicht von dem der Gesamtgruppe III oder dem der Orlest^R-Gruppe nach dreimonatiger Einnahme. Zudem machen die nur geringfügig voneinander abweichenden Albumin-Mittelwerte der verschiedenen Präparat-Gruppen in der Gr.III einen unterschiedlichen Effekt seitens der Progestagene unwahrscheinlich.

Unter Berücksichtigung der eindeutigen Beobachtungen von MUSA(1967) und ADLERPREUTZ (1968) läßt sich das Absinken der Albumin-Konzentration nach Einnahme von o.A. als Östrogen-Effekt erklären.

Das noch stärkere Absinken der Albumin-Konzentration bei den 25 Schwangeren der Gruppe IV (-32 % gegenüber der Norm) unterstützt diese Deutung.

Der starke Albumin-Konzentrationsabfall in der Schwangerschaft ist schon länger bekannt (POIDEVIN 1954) und vielfach bestätigt worden (MACY 1958, BORGLIN und NYMAN 1961, SCHLAGETTER und SCHWICK 1961, OPPENHEIMER u.Mitarb. 1963, REBOUD und Mitarb. 1963).

Die Östrogene werden zu über 90 % an das Albumin gebunden (PILGERAM und PICKART 1963). In Analogie zum Verhalten von TBG und Thyroxin unter Östrogenen (TBG ist vermehrt bei unveränderter Konzentration des freien Thyroxins) könnte man die Albumin-Konzentrationserniedrigung unter Östrogenen als "Verstärkung" der Östrogen-Wirkung verstehen, nämlich als relative Vermehrung der freien (nicht an Albumin gebundenen) Östrogene durch Verminderung des Trägerproteins Albumin.

Albumin wird in der Leber synthetisiert. Bei verschiedenen Leberkrankheiten, bei Plasmozytom, Cholezystopathie und Herzinsuffizienz (MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT) ist Albumin vermindert, was sich größtenteils aus der Verringerung der Leber-Syntheseleistung bei diesen Krankheiten erklären läßt.

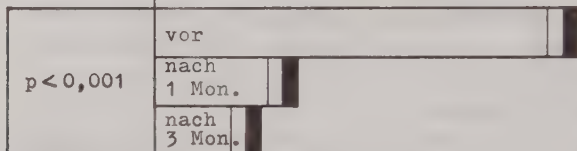
α_1 -GLYKOPROTEIN

STATISTIK

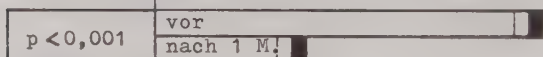
50 60 70 80 90 mg/100 ml

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Etalontin^R,
Orlest^R
n = 19



n = 31

Vergleich der Gr. I, III u. IV

Gr. I III IV

Scheffé-
Test
p <



Gr. I = Normalwerte
Gr. III = versch. o.A.
Gr. IV = Schwangere

Präparat-unterschiede

Eug^R Aco^R Lyn^R

Scheffé-
Test
p <



Eugynon^R
Aconcen^R
Lyndiol 2,5^R

3. Saures alpha-1-Glykoprotein :

Gruppe II :

Nach einmonatiger Einnahme kann man in der Gesamtgruppe II und in beiden Untergruppen einen signifikanten Abfall gegenüber den Ausgangswerten verzeichnen, der durch längere Einnahme nicht weiter verstärkt wird.

Gruppe III :

Die Serumkonzentration der Gesamtgruppe III liegt deutlich unter der Norm; die der Aconcen^R-Gruppe ist signifikant stärker erniedrigt als die der Eugynon^R-Gruppe (-30 % gegenüber -16 %).

Gruppe IV :

Der alpha-1-Glykoprotein-Mittelwert fällt signifikant gegenüber der Norm ab.

Diskussion :

Bei Gabe von verschiedenen o.A. an 8 Frauen, die unter dem Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung stehen, finden BOLE u.Mitarb.(1969) keine Veränderung der alpha-1-Glykoprotein-Konzentration.

Nach LAURELL und SKANSE (1963) ist ein Antagonismus zwischen Androgenen und Östrogenen auf die alpha-1-Glykoprotein-Konzentration im Serum gesichert. Androgene erhöhen, Östrogene senken die alpha-1-Glykoprotein-Konzentration.

In den eigenen Untersuchungen läßt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Orlest^R und Etalontin^R feststellen (beide enthalten Norethisteronacetat - ein Progestagen mit androgener Nebenwirkung - in verschiedener Menge). Der Mittelwert der Aconcen^R-Gruppe liegt signifikant tiefer als der der Eugynon^R-Gruppe. Aconcen^R hat eine stärkere östrogene Potenz als Eugynon^R (HEINEN 1970).

Das alpha-1-Glykoprotein wird in der Leber synthetisiert. Bei verschiedenen Krankheiten ist es erhöht, so bei chronisch persistierender Hepatitis (NICKLIS u.Mitarb. 1968), bei Plasmozytom, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Magenulcus, CO-Vergiftung und Rheuma (MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT 1968).

Die Erhöhung von alpha-1-Glykoprotein bei rheumatischen Erkrankungen könnte ein Grund dafür sein, daß BOLE keine Veränderungen unter verschiedenen o.A. feststellen konnte.

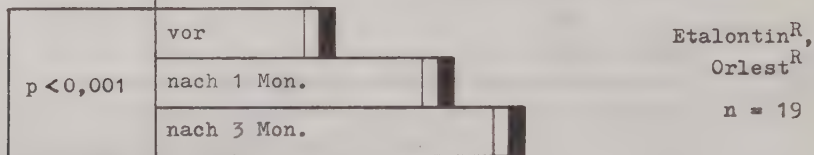
α_1 -LIPOPROTEIN

STATISTIK

80 90 100 110 120 140
% eines Mischserums

doppelte
Varianz-analyse

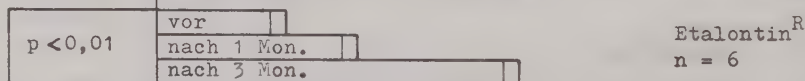
Ergebnisse in der Gr. II



Verlaufs-
vergleich



p = 0,05



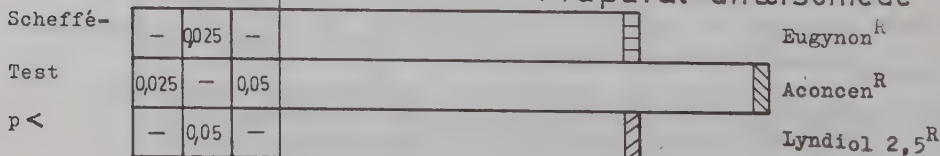
Gr. I III IV

Vergleich der Gr. I, III u. IV



EUG^R ACO^R LYN^R

Präparat-unterschiede



β_1 -LIPOPROTEIN

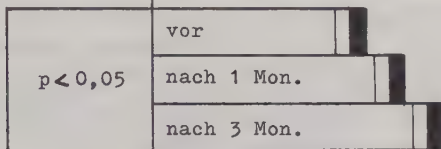
STATISTIK

60 70 80 90 100 150 160

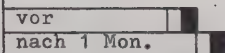
in % eines Mischserums

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Etalontin^R,
Orlest^R
n = 19



n = 31

Vergleich der Gr. I, III u. IV

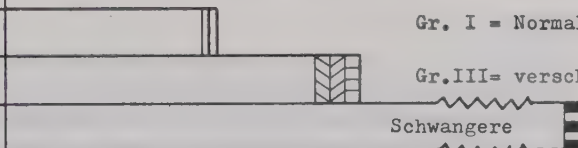
Scheffé-
Test
p <

Gr. I	III	IV
—	0,001	0,001
0,001	—	0,001
0,001	0,001	—

Gr. I = Normalwerte

Gr. III = versch. o.A.

Schwangere Gr. IV



Präparat-unterschiede

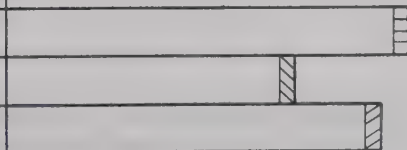
Scheffé-
Test
p <

Eug ^R	Ac ^R	Lyn ^R
—	0,05	—
0,05	—	—
—	—	—

Eugynon^R

Aconcen^R

Lyndiol 2,5^R



1. Die Lipoproteine :

Die Lipoproteine sind in vitro leicht zerstörbar.

Da sie wegen dieser Labilität nicht in dem von den BEHRING-Werken gelieferten "stabilisierter Standard-Humanserum" enthalten sind, werden in den eigenen Untersuchungen Relativwerte in % eines Mischserums angegeben.

Gruppe II :

Der Anstieg von alpha-1-Lipoprotein läßt sich für die Gesamtgruppe II und beide Untergruppen sichern ($p < 0,001$ in der doppelten Varianz-Analyse). Der Anstiegsverlauf ist in beiden Untergruppen unterschiedlich und erreicht die Signifikanzschränke für $p = 0,05$ (partiell hierarchisches Modell der Varianz-Analyse).

Die nach 3-monatiger Einnahme von Etalontin^R bzw. Orlest^R erreichten Mittelwerte von alpha-1-Lipoprotein sind in beiden Untergruppen gleich hoch.

Für das beta-1-Lipoprotein finden sich in beiden Untergruppen Anstiegstendenzen, die sich erst in der Gesamtgruppe als signifikant sichern lassen.

Bei 31 Frauen unter Etalontin^R und Orlest^R ist die alpha-1-Lipoprotein-Konzentration bereits nach einmonatiger Einnahme signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Gruppe III :

Bei beiden Lipoproteinen liegen die Serum-Konzentrationen der Gesamtgruppe III signifikant über der Norm.

Die verschiedenen Präparate haben unterschiedliche Auswirkungen auf die Lipoprotein-Konzentrationen. Sie sind in der Varianz-analyse und im SCHEFFÉ-Test signifikant :

beim alpha-1-Lipoprotein liegt die Aconcen^R-Gruppe deutlich über den anderen Gruppen, beim beta-1-Lipoprotein zeigt die Eugynon^R-Gruppe einen höheren Mittelwert als die Aconcen^R-Gruppe.

Gruppe IV :

In der Schwangerschaft sind die alpha-1- und beta-1-Lipoprotein-Erhöhungen noch stärker ausgeprägt als unter o.A.

Das beta-1-Lipoprotein ist sehr auffällig um ca. 100 % gegenüber der Norm erhöht.

Diskussion :

Die antagonistische Wirkung von Androgenen und Östrogenen auf die Lipoproteine ist gesichert (Literatur bei OLIVER und BOYD 1959, AURELL u. Mitarb. 1966, WYNN und DOAR 1966) :

Östrogene senken die Low-Density-Lipoproteins (LDL, - beta-1-Lipoprotein gehört dazu - , Klassifizierung nach Flotations-Koeffizient σ , vgl. SCHULTZE und HEREMANS 1966) und erhöhen die High-Density-Lipoproteins (HDL, alpha-1-Lipoprotein gehört dazu), Androgene zeigen den umgekehrten Effekt.

AURELL u. Mitarb. sowie WYNN und DOAR vermuten, daß auch Progestagene mit androgener Nebenwirkung mit den Östrogenen in einem Antagonismus bezüglich der Lipoproteine stehen.

BRODY u. Mitarb. können verschiedene o.A. aufgrund ihrer unterschiedlichen Progestagen-Wirkungen auf die Serumlipide voneinander trennen. OLIVER und BOYD beobachten 1959 einen Niveau-Unterschied in den Serumlipiden bei Männern und Frauen, der bei den Frauen nach der Menopause durch Angleichung an die höheren Lipidwerte der Männer entfällt. Zusammen mit dem sprunghaften Anstieg von Koronargefäß-erkrankungen bei Frauen in der Menopause erhält die Rolle der Sexualhormone im Lipidhaushalt größere Bedeutung (OLIVER und BOYD 1959). Unter Ovulen^R-Gabe an 102 Frauen sind bei WYNN und DOAR alle Lipoproteine erhöht außer denen im Bereich des Flotations-Koeffizienten σ 12-20.

alpha-1- und beta-1-Lipoprotein fallen nicht unter diese Flotations-Koeffizienten.

Nach AURELL u. Mitarb. (1966) steigt die LDL-Konzentration im Serum bei Gabe von Anovlar^R auf eine Höhe, wie sie bei Frauen in der Menopause zu finden ist. Er erklärt diesen Effekt mit der androgenen Nebenwirkung von Norethisteron.

In den eigenen Untersuchungen ist der Verlaufsunterschied im Anstieg von alpha-1-Lipoprotein in den Untergruppen der Gruppe II mit $p=0,05$ signifikant (vgl. auch Verhalten des Präalbumins !):

Etalontin^R mit der größeren Norethisteronacetat-Menge läßt die alpha-1-Lipoprotein-Konzentration gegenüber Orlest^R verzögert ansteigen.

Innerhalb der Gruppe III fällt der hohe Mittelwert des alpha-1-Lipoproteins bei der Aconcen^R-Gruppe auf. Der Unterschied gegenüber der Restgruppe (III) ist mit $p<0,01$ signifikant (STUDENT-Test).

Der alpha-1-Lipoprotein-Mittelwert der Aconcen^R-Gruppe unterscheidet sich im SCHEFFÉ-Test signifikant von den Mittelwerten der Eugynon^R- und der Lyndiol^R-Gruppe; er ist dem von den 25 Schwangeren der Gr.IV erreichten Mittelwert vergleichbar.

Diese Befunde bestätigen die berichtete HDL-erhöhende Östrogen-Wirkung. Sie scheint sogar dosis-abhängig zu sein. (Verhalten unter Aconcen^R, das eine stärkere Östrogenpotenz als die übrigen o.A. hat).

Eine antagonistische androgene Nebenwirkung von Norethisteronacetat könnte in dem signifikant verzögerten Anstiegsverlauf der Etalontin^R-Gruppe im alpha-1-Lipoprotein zum Ausdruck kommen; die unter oraler Antikonception mit Etalontin^R und Orlest^R erreichten Mittelwerte unterscheiden sich jedoch nach dreimonatiger Einnahme nicht mehr voneinander.

AURELL (1966) erklärt den unter Anovlar^R-Einnahme gefundenen LDL-Anstieg allein mit der androgenen Nebenwirkung des darin enthaltenen Progestagens Norethisteronacetat.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß o.A. mit Progestagenen ohne androgene Nebenwirkungen die beta-1-Lipoprotein-Konzentration im Serum signifikant ansteigen lassen. (Aconcen^R, Lyndiol^R).

Aconcen^R mit der relativ stärksten Östrogenpotenz bringt den niedrigsten Mittelwert innerhalb der Gruppe III hervor; er liegt signifikant unter dem der Gruppe mit Eugynon^R, das das schwach androgen wirksame Norgestrel enthält.

Die beschriebene senkende Wirkung von Östrogenen auf die LDL ist nicht ausgeschlossen; aber offensichtlich sind andere Einflüsse auf die LDL entscheidender als ein Östrogen-Androgen-(bzw. Progestagen-) Antagonismus. Dies wird besonders deutlich in der enormen beta-1-Lipoprotein-Erhöhung in der Schwangerschaft.

In der Schwangerschaft verändern sich die Lipoproteine quantitativ und qualitativ (AURELL und CRAMÉR 1966).

Die in der Schwangerschaft beobachtete Hyperlipidämie geht wesentlich auf die stark erhöhten LDL zurück; die qualitative Veränderung innerhalb der HDL läßt AURELL von einem "Schwangerschafts-Protein" sprechen.

Die Lipidveränderungen während der Schwangerschaft stehen in keinem Zusammenhang mit den Östrogen-Schwankungen.

AURELL (1966) diskutiert die Frage nach der einflußreichen Mitbeteiligung von HGH (Wachstumshormon).

Auch in den eigenen Untersuchungen wird die wesentliche Abhängigkeit der Lipoproteine von anderen Faktoren neben den Sexualhormonen deutlich, z.B. in dem eklatanten Unterschied der beta-1-Lipoprotein-Konzentrationserhöhung zwischen Frauen unter o.A. und Frauen in der Schwangerschaft.

Wahrscheinlich sind es dieselben Faktoren, die auch den Stoffwechsel der Lipide bestimmen (nach RAPOPORT 1967 z.B. Thyroxin, Insulin, Corticoide).

Die Lipoproteine werden in der Leber produziert (beta-1-Lipoprotein auch in der Darm-Mucosa) und sind bei verschiedenen Leberkrankheiten vermindert (Syntheseverminderung, MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT), aber auch bei anderen Erkrankungen verändert (Literatur bei BECKER, RAPP, SCHWICK, STÖRIKO 1968).

α_1 -ANTITRYPSIN

STATISTIK

mg / 100 ml

290

330

370

410

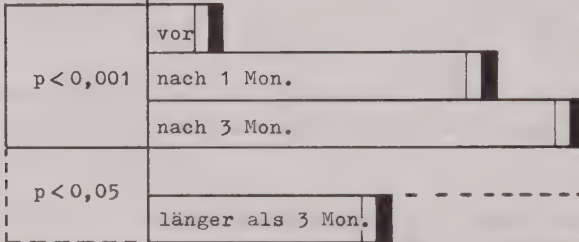
450

490

530

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II

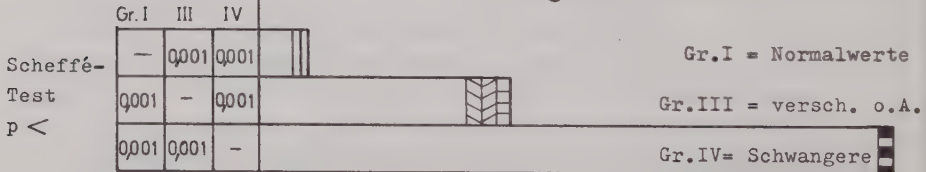


Etalontin^R,
Orlest^R
n = 19

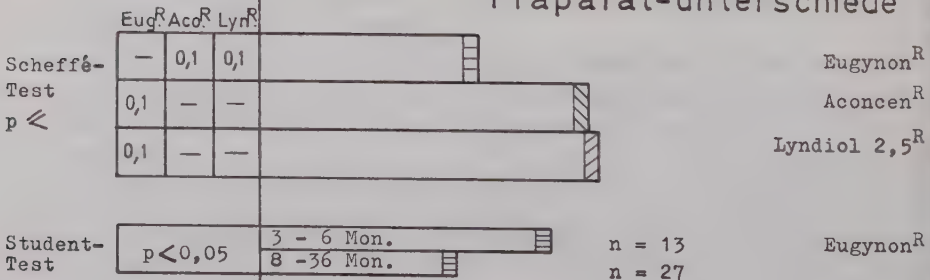
Student-
Test

n = 7
(aus Gr.III)

Vergleich der Gr. I III u. IV



Präparat-unterschiede



5. alpha-1-Antitrypsin :

Gruppe II :

Die Serumkonzentrationen der Gesamtgruppe II und beider Untergruppen sind nach dreimonatiger oraler Antikonception hochsignifikant angestiegen (+50 %; $p < 0,001$).

Im Verlauf der Einnahme von Etalontin^R und Orlest^R erfolgt der wesentliche Anstieg innerhalb der ersten vier Wochen.

Der nach 3 Monaten erreichte Mittelwert der Serumkonzentrationen ist sehr hoch und liegt signifikant über dem der Gruppe III, ebenfalls signifikant über dem von 7 Frauen der Gruppe III, die Etalontin^R und Orlest^R länger als 3 Monate einnahmen.

Gruppe III :

Der alpha-1-Antitrypsin-Mittelwert der Gruppe III ist um 33 % gegenüber der Norm erhöht.

In der Eugynon^R-Gruppe läßt sich eine Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme nachweisen.:

13 Frauen haben nach 3-6-monatiger oraler Antikonception mit Eugynon^R einen signifikant höheren Mittelwert als 27 Frauen mit längerer Einnahmedauer. ($p < 0,05$, STUDENT-Test).

Die einzelnen o.A. unterscheiden sich in ihren Auswirkungen auf die alpha-1-Antitrypsin-Konzentration nur schwach signifikant. ($p < 0,1$ im SCHEFFÉ-Test).

Gruppe IV :

Bei 25 Frauen vor der Entbindung ist das alpha-1-Antitrypsin sehr stark gegenüber der Norm vermehrt (+82,5 %).

Die erreichte Serumkonzentration liegt auch hochsignifikant über dem durch o.A. erreichten Wert.

Diskussion :

Die Berichte in der Literatur über das Verhalten von alpha-1-Antitrypsin unter Hormoneinflüssen sind spärlich.

FAARVANG und LAURITSEN (1963) beschreiben eine Erhöhung eines "stress-stimulierten" Antitrypsins in der Schwangerschaft.

Unter den von SCHULTZE und HEREMANS 1966 angegebenen Synonymen für alpha-1-Antitrypsin ist es nicht einzuordnen.

Neben Coeruloplasmin ist alpha-1-Antitrypsin das von den 16 gemessenen Proteinen in seiner Serumkonzentration quantitativ am stärksten veränderte Protein.

Die signifikanten Unterschiede unter Etsilontin^R und Orlest^R nach 3-monatiger und nach längerer oraler Antikonception (19 Frauen der Gruppe II gegenüber 7 Frauen aus Gruppe III) sowie die Unterschiede innerhalb der Eugynon^R-Gruppe ergeben den interessanten Befund, daß die alpha-1-Antitrypsin-Konzentration bei längerer Einnahme von o.A. zunächst steil ansteigt und dann wieder etwas absinkt. Allerdings ist die dann erreichte Serumkonzentration immer noch erheblich gegenüber der Norm erhöht.

alpha-1-Antitrypsin gehört zu den "acute-phase-proteine", d.h. es ist allgemein bei entzündlichen Prozessen erhöht (NICKLIS und Mitarb. 1968). Die Erhöhung des in der Leber synthetisierten Proteins bei chronisch persistierender und aggressiver Hepatitis sowie auch bei Herzinfarkt und Magenulcus ist bekannt (NICKLIS u.Mitarb. 1968, MÜLLER und MÜLLER v.VOIGT 1968).

Die starke Erhöhung in der Schwangerschaft machte eine östrogen-induzierte Erhöhung von alpha-1-Antitrypsin wahrscheinlich. Daß aber auch andere Faktoren einen Einfluß auf die Regelung der Antitrypsinkonzentration im Serum haben, wird gerade durch die gezeigte Abhängigkeit von der Einnahmedauer deutlich.

COERULOPLASMIN

STATISTIK

30

40

50

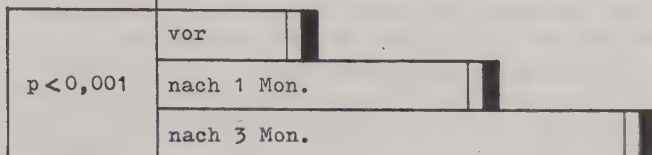
60

70

mg / 100 ml

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II

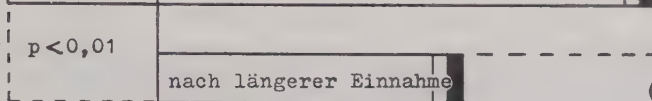


Etalontin^R,
Orlest^R

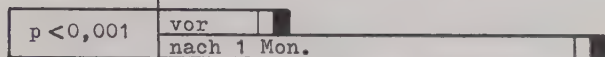
n = 19

Student-
test

p < 0,01



(aus Gr. III) ^{n = 7}



p < 0,001

n = 31

Vergleich der Gr. I, III u. IV

Gr. I III IV

-	0,001	0,001
0,001	-	0,01
0,001	0,01	-

Gr. I = Normalwerte

Gr. III = versch. o.A.

Gr. IV = Schwangere

Scheffé-
Test

p <

Präparat-unterschiede

Eug^R Aco^R Lyn^R

-	0,01	-
0,01	-	0,01
-	0,01	-

Eugynon^R

Aconcen^R

Lyndiol 2,5^R

Scheffé-
Test

p <

6. Coeruloplasmin :

Gruppe II :

Der steile Anstieg der Coeruloplasmin-Konzentration liegt größtenteils innerhalb der ersten vier Wochen.

Die nach 3 Monaten in der Gruppe II erreichte mittlere Serum-Konzentration liegt sehr viel höher als die in der Gruppe III nach z.T. jahrelanger Einnahme von o.A. erreichte. Sie liegt auch signifikant über der von 7 Frauen aus Gr. III unter Etalontin^R und Orlest^R ($p < 0,01$ im STUDENT-Test).

Gruppe III :

102 Frauen unter verschiedenen o.A. zeigen eine Coeruloplasmin-vermehrung von fast 100 % gegenüber der Norm.

In den Untergruppen sind deutliche Unterschiede vorhanden.

Die Aconcen^R-Gruppe liegt signifikant über den anderen Gruppen.

Gruppe IV :

Bei den Schwangeren ist die Coeruloplasmin-Konzentration noch stärker signifikant gegenüber der Norm erhöht als unter o.A. (+124 %).

Diskussion :

Die in der Literatur berichteten Beobachtungen einer Erhöhung der Coeruloplasmin-Serumkonzentration unter Östrogenen, unter o.A. und in der Schwangerschaft sind zahlreich und eindeutig (RUSS 1956, BORGLIN 1961, MUSA 1965 und 1967, CARRUTHERS 1966, DOE 1967, ADLERKREUTZ 1968, DOKUMOV 1968, WILBERT 1969, KAFFARNIK 1971).

RUSS beschreibt schon 1956 eine Erhöhung von Coeruloplasmin unter Östradiol-Gabe.

MONDORF (1968) unterscheidet säulenchromatographisch zwei verschiedene Coeruloplasmin-Fraktionen, von denen die eine von Östrogenen stimuliert wird.

MUSA und DOE finden einen östrogen-dosis-abhängigen Coeruloplasmin-Anstieg; allerdings ist diese Dosisabhängigkeit nicht sehr streng.

In den eigenen Untersuchungen ist Coeruloplasmin das von den 16 gemessenen Proteinen quantitativ am stärksten veränderte. Die signifikante Erhöhung der Aconcen^R-Gruppe gegenüber den anderen Gruppen fällt auf. Sie läßt sich mit der stärkeren östrogenen Potenz von Aconcen^R (HEINEN) erklären.

Der signifikante Unterschied in der Coeruloplasmin-Serum-Konzentration zwischen den Frauen der Gruppe II unter Etalontin^R und Orlest^R nach 3 Monaten und denen unter den gleichen Präparaten nach längerer Einnahmezeit ($p < 0,01$) könnte auf einen Effekt der Einnahmedauer hinweisen.

Diese Vermutung kann jedoch nicht innerhalb der Eugynon^R-Gruppe (wie beim Antitrypsin) bestätigt werden.

Die Parallelität von Schwangerschafts- und Östrogen-Einfluß (RUSS, MONDORF) wird auch in unseren Untersuchungen deutlich: Die Coeruloplasmin-Konzentration im Serum von Schwangeren liegt signifikant über der von Frauen unter verschiedenen o.A. und um +124 % über den Normwerten.

Coeruloplasmin-Veränderungen unter anderen Einflüssen werden von NICKLIS (1968) und PRELLWITZ (1968) beschrieben.

NICKLIS findet das in der Leber synthetisierte Coeruloplasmin bei verschiedenen Leber-Erkrankungen (entzündliche Restzustände einer Hepatitis, chronisch aggressive Hepatitis, Leberzirrhose) vermehrt. Diese Vermehrung scheint mit histologisch feststellbaren fibrösen Umbauvorgängen zu korrelieren.

PRELLWITZ gibt eine Synthese-Verminderung von Coeruloplasmin bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose und eine Synthesesteigerung bei Verschlaußikterus an.

Die genannten Befunde sind zwar nicht eindeutig, sie unterstreichen aber den engen Zusammenhang zwischen Leber und Coeruloplasmin-Verhalten.

Die eigenen Ergebnisse stehen mit der beschriebenen Östrogen-abhängigkeit von Coeruloplasmin im Einklang, die von DOE und MUSA erwähnte Dosisabhängigkeit scheint im Verhalten der Coeruloplasmin-Serum-Konzentration unter Aconcen^R und in der Schwangerschaft zum Ausdruck zu kommen.

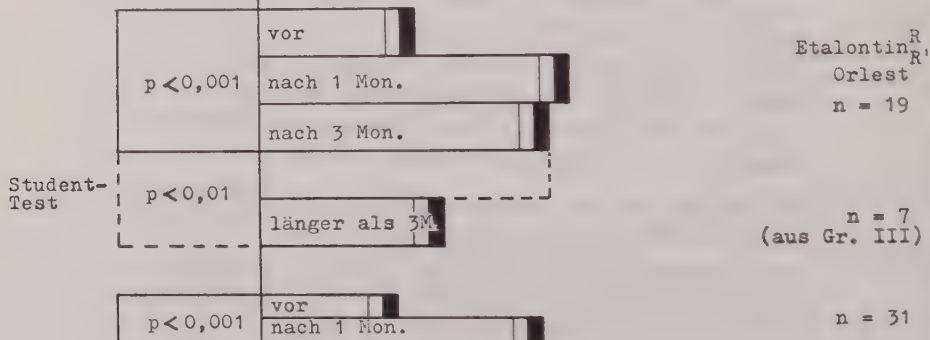
α_2 -SH-GLYKOPROTEIN

STATISTIK

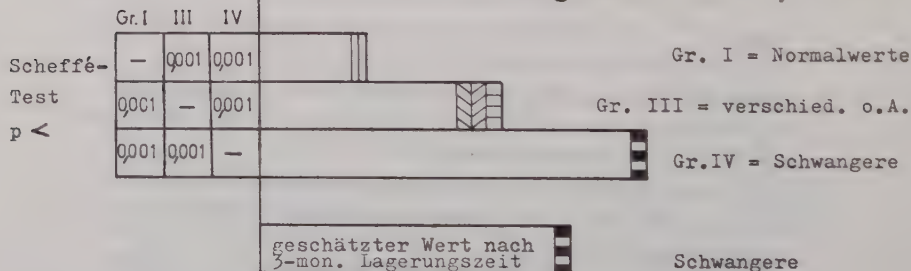
50 60 70 80 90 mg / 100 ml

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Vergleich der Gr. I, III u. IV



7. alpha - 2 - SH - Glykoprotein :

Gruppe II :

Der Anstieg ist für die Gesamtgruppe und für beide Untergruppen signifikant.

Der nach einmonatiger Einnahme erreichte Mittelwert steigt nicht weiter an; er fällt nach 3 Monaten sogar leicht ab.

Gegenüber 7 Frauen aus Gruppe III mit jahrelanger Einnahme von Etalontin^R und Orlest^R ist die Serum-Konzentration signifikant erhöht (p 0,01 im STUDENT-Test).

Gruppe III :

Der Mittelwert der Gruppe III liegt signifikant über der Norm (p 0,001, +40 %).

Gruppe IV :

Die Vermehrung von alpha-2-SH-Glykoprotein gegenüber der Norm ist in der Schwangerschaft noch stärker ausgeprägt als unter oraler Antikonzeption (+72 %).

Diskussion :

In der Literatur finden sich keine Angaben über das Verhalten dieses allgemein wenig beachteten Proteins unter Hormon-Einfluß.

Der signifikante Unterschied bei jahrelanger und bei 3-monatiger oraler Antikonzeption mit Etalontin^R und Orlest^R sowie das leichte Absinken des Mittelwertes nach 3-monatiger gegenüber dem nach einmonatiger Einnahme (in Gr. II) deuter auf eine Abhängigkeit von der Einnahmedauer hin.

Aconcen^R mit der stärksten Östrogen-Potenz bringt den höchsten Mittelwert hervor, der Unterschied zu den anderen Gruppen mit verschiedenen o.A. ist jedoch nicht signifikant.

Die noch stärkere Konzentrations-Erhöhung in der Schwangerschaft läßt eine Östrogen-Abhängigkeit bei alpha-2-SH-Glykoprotein vermuten.

HAPTOGLOBIN

STATISTIK

120

140

160

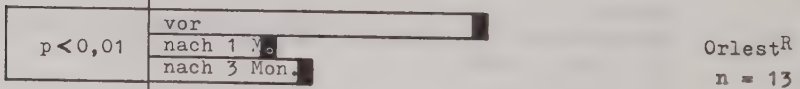
180

200

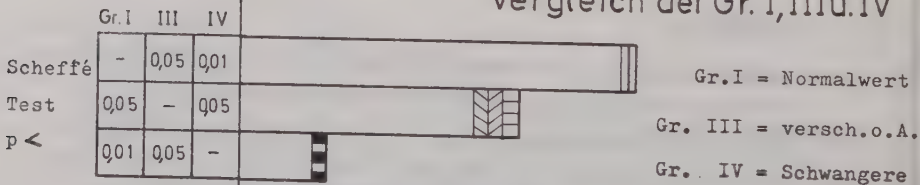
mg/100 ml

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Vergleich der Gr. I, III u. IV



Eugynon^R
Aconcen^R
Lyndiol 2,5^R

8. H a p t o g l o b i n :

Gruppe II :

Der Mittelwert der Gesamtgruppe fällt signifikant gegen den Ausgangswert ab.

Die Einflüsse von Etalontin^R und Orlest^R auf Haptoglobin sind unterschiedlich.

Orlest^R, von 13 Frauen über drei Monate eingenommen, bewirkt einen signifikanten Haptoglobin-Konzentrations-Abfall, ebenso Orlest^R, von 22 Frauen über einen Monat eingenommen.

Etalontin^R, von 6 Frauen über 3 Monate eingenommen, läßt die Haptoglobin-Konzentration absinken (nicht signifikant).

Etalontin^R, von 9 Frauen über einen Monat eingenommen, ruft keine Änderung der Haptoglobin-Konzentration im Serum hervor.

Gruppe III :

Gegenüber der Normalgruppe fällt die Gruppe III mit $p < 0,05$ ab.

Gruppe IV :

Die Haptoglobin-Werte der Schwangeren sind gegenüber der Normalgruppe und der Gruppe III signifikant erniedrigt ($p < 0,05$).

Diskussion :

Einen Haptoglobin-Abfall unter Östrogen-Gabe beschreiben mehrere Untersucher (BORGLIN 1961, LAURELL 1963, MUSA 1967).

v. STUDNITZ und NYMAN (1957) beobachten ein Ansteigen der Haptoglobin-Konzentration unter Androgen-Einfluß.

BORGLIN findet die Haptoglobin-Konzentration unter Östrogen-Gabe vermindert; er vermutet einen Kausalzusammenhang zwischen der erhöhten Östrogen-Ausschüttung zum Zeitpunkt der Ovulation und der von NYMAN (1959) beschriebenen erniedrigten Serum-Haptoglobin-Konzentration unter der Ovulation.

BORGLIN gibt die Wirkung von drei verschiedenen Östrogenen (Diethylbestrol, Estriol und Äthinylöstradiol) auf die Serum-Konzentration von Haptoglobin an. Estriol bewirkt keinen Haptoglobin-

Konzentrations-Abfall, während sich bei den beiden anderen Östrogenen ein rapider Abfall findet, der sich nach einer Woche auf einem tieferen Niveau stabilisiert.

Nach dem Absetzen der Präparate kehrt das Haptoglobin rasch zu seinem Ausgangswert zurück, unter Androgen-Gabe mit erhöhter Geschwindigkeit.

Nach LAURELL und SKANSE (1963) haben Östrogene und Androgene eine antagonistische Wirkung auf die Haptoglobin-Konzentration.

WILBERT (1969) findet in einer Studie an 16 Probandinnen unter zweimonatiger Eugynon^R-Einnahme eine leichte, nicht signifikante Mittelwertserhöhung. Er vermutet, daß der bekannte Östrogen-Effekt erst bei längerer Einnahmedauer eintritt.

Bei den eigenen Untersuchungen läßt sich der verzögerte Haptoglobin-Abfall in der Etalontin^R-Gruppe als zur Östrogen-Wirkung antagonistischer Norethisteronacetat-Effekt deuten.

Der Mittelwert der Gruppe III liegt signifikant unter dem der Normalgruppe. Aconcen^R, das Präparat mit der stärksten Östrogen-Potenz, bringt den niedrigsten Mittelwert innerhalb der verschiedenen Präparatgruppen hervor. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Der gegenüber der Normalgruppe und der Gruppe III signifikante Abfall der Haptoglobin-Mittelwertes in der Schwangerschaft bestätigt die obengenannten Befunde einer Östrogen-Abhängigkeit der Haptoglobin-Serum-Konzentration.

Zusammen mit Coeruloplasmin benutzt PRELIWITZ (1968) das in der Leber synthetisierte Haptoglobin zur Differentialdiagnose der akuten und chronischen Hepatitis.

Nur bei der chronischen Hepatitis findet sich eine durch Syntheseverminderung hervorgerufene Konzentrations-Senkung beider Proteine im Serum.

MÜLLER und MÜLLER v.VOIGT (1968) geben Haptoglobin-Vermehrungen bei verschiedenen Krankheiten an.

Besonders auffällig ist die Haptoglobin-Vermehrung bei Bronchial- und Magen-Carcinom.

Die Regelung der Haptoglobin-Konzentration im Serum ist also neben den hormonellen auch anderen Einflüssen unterworfen.

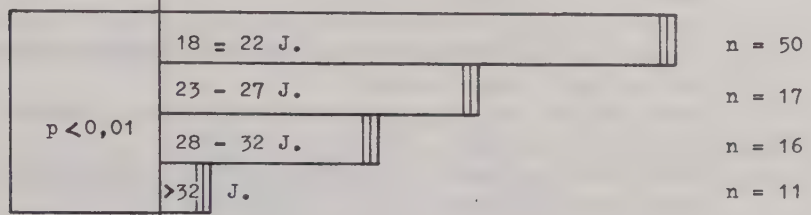
α_2 - MAKROGLOBULIN

STATISTIK

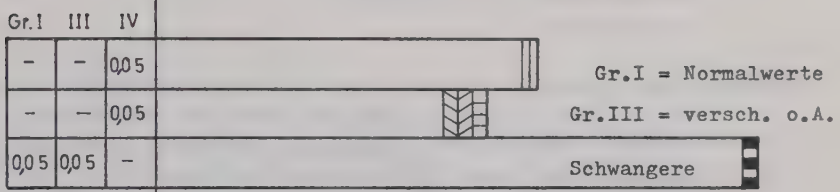
220 240 260 280 300 320 mg/ 100 ml

NORMALWERTE
in 4 Altersgruppen

einfache
Varianzanalyse



Vergleich der Gr. I, III u. IV



9. alpha-2-Makroglobulin :

Dieses Protein wird von keinem der verschiedenen o.A. in seiner Serum-Konzentration verändert und ist erst bei den Schwangeren signifikant erhöht ($p < 0,01$ im SCHEFFÉ-Test).

Die in der Normalgruppe gefundenen deutlichen Altersabhängigkeiten lassen sich sogar in der kleinen Aconcen^R-Gruppe ($n = 17$) noch nachweisen. ($p < 0,01$ in der linearen Regressions-Analyse).

Das alpha-2-Makroglobulin liegt in der Kindheit sehr hoch und fällt mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab (WEISS 1965, GANROT 1967), bis es sich vom 30. Lebensjahr an auf einem für Männer und Frauen unterschiedlichen Niveau stabilisiert.

Dieser Befund und das Verhalten des alpha-2-Makroglobulins in der Pubertät lassen GANROT eine Abhängigkeit des alpha-2-Makroglobulins von den Sexualhormonen vermuten.

Unter Gabe von o.A. finden MUSA (1967), BOLE (1969) und KAFFARNIK (1971) keine Veränderungen,

HORNE (1970) beobachtet eine signifikante Konzentrations-Erhöhung bei 8 Frauen unter Ovulen^R und bei Schwangeren.

Ein Ansteigen in der Schwangerschaft berichten ebenfalls SCHLAGETTER (1961) und SCHUMACHER (1963).

MUSA sieht keine alpha-2-Makroglobulin-Veränderung.

Die eigenen Befunde stimmen überein mit BOLE, MUSA und KAFFARNIK für die o.A. und mit HORNE, SCHUMACHER und SCHLAGETTER für die Schwangerschaft.

alpha-2-Makroglobulin wird in der Leber synthetisiert und ist bei Leberzirrhose und chronisch aggressiver Hepatitis erhöht (NICKLIS, BECKER), aber auch Diabetes mellitus und das Nephrotische Syndrom zeigen erhöhte alpha-2-Makroglobulin-Werte.

Diese Befunde sowie die hohe Serum-Konzentration dieses für die Bindung des Wachstums-Hormons (HGH) wichtigen Proteins in der Kindheit und in der Schwangerschaft beweisen zusammen mit den eigenen Ergebnissen (der Unabhängigkeit von den Östrogen- bzw. Progesteron-Dosen in den o.A.), daß die alpha-2-Makroglobulin-Konzentration im Serum wesentlich von anderen Faktoren bestimmt wird.

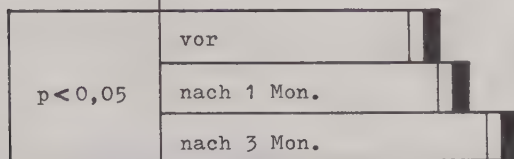
$\beta_{1A/C}$ -GLOBULIN

STATISTIK

70 80 90 100 mg / 100 ml

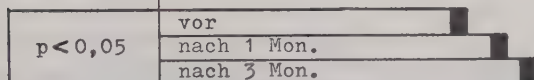
doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Orlest^R,
Etalontin^R

n = 19



Orlest^R

n = 13

Vergleich der Gr. I, III u. IV

	Gr.I	III	IV	
Scheffé-Test	-	0,05	0,05	
p <	0,05	-	-	
	0,05	-	-	

Gr. I = Normalwerte

Gr. III = versch. o.A.

Gr. IV = Schwangere

keine signif. Präparatunterschiede

10. beta-1-A/C-Globulin :

Gruppe II :

Die in den Untergruppen vorhandenen Anstiegtendenzen werden in der Gesamtgruppe signifikant.

Der Anstieg nach einmonatiger Einnahme läßt sich nur für die Orlest^R-Gruppe statistisch sichern (n = 22).

Gruppe III :

Die Gesamtgruppe III ist deutlich gegenüber der Normalgruppe erhöht ($p < 0,01$ im SCHEFFÉ-Test).

Gruppe IV :

beta-1-A/C-Globulin ist in der Schwangerschaft signifikant gegenüber der Norm vermehrt.

Diskussion :

Die Literatur liefert keine Aspekte zum Verhalten dieses Proteins unter Hormon-Einfluß.

Nach den eigenen Untersuchungen ist die 13- bzw. 15 %-ige Erhöhung unter o.A. und in der Schwangerschaft wahrscheinlich kein Östrogen-Effekt, die relativ geringe Erhöhung in der Schwangerschaft macht einen direkten Östrogen-Einfluß unwahrscheinlich. Die Unterschiede zwischen den Ovulationshemmer-Gruppen sind nicht signifikant. Möglicherweise ist die Erhöhung von beta-1-A/C-Globulin in der Schwangerschaft und unter o.A. ein Progesteron-Effekt.

Das beta-1-A/C-Globulin wird in der Milz, in Lymphknoten, im Knochenmark und in der Lunge gebildet (SCHULTZE und HERFMANS 1966).

Es ist bei chronisch persistierender Hepatitis erhöht (NICKLIS) und bei der Glomerulonephritis erniedrigt (Lit. bei PECKER).

Nach den eigenen Untersuchungen steht nur der hormonelle Einfluß auf die beta-1-A/C-Globulin-Konzentration im Serum fest. Inwieweit diese Wirkungen direkt oder indirekt sind, müßte in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Ein Grund für die undifferenzierte Erhöhung unter verschiedenen o.A. und in der Schwangerschaft könnte in der Vielzahl der Synthese-Stellen liegen.

TRANSFERRIN

STATISTIK

mg / 100 ml

260

280

300

320

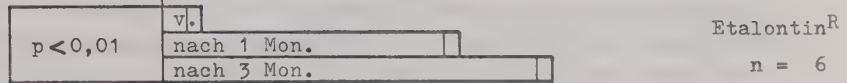
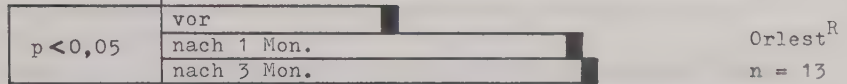
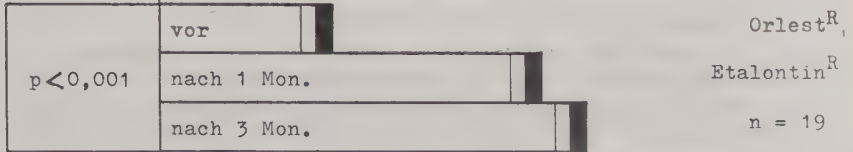
340

360

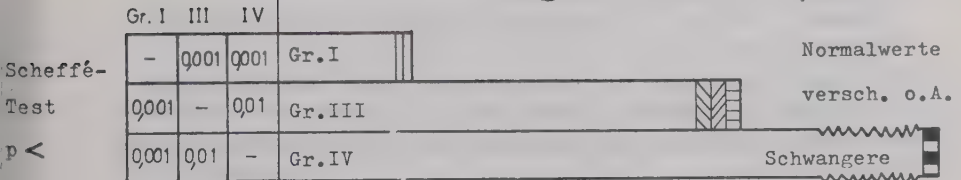
400

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Vergleich der Gr. I, III u. IV



11. Transferrin :

Gruppe II :

Der Anstieg der Transferrin-Konzentration ist schon in beiden Untergruppen signifikant und nach einmonatiger Einnahme weitgehend abgeschlossen.

Gruppe III :

Der Transferrin-Mittelwert der Gruppe III liegt hochsignifikant über der Norm (+24 %, $p < 0,001$ im SCHEFFÉ-Test).

Zwischen den Untergruppen finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Gruppe IV :

Gegenüber der Norm ist die Transferrin-Serum-Konzentration im Serum von 25 Frauen vor der Entbindung noch stärker erhöht als unter o.A. (+45 % gegenüber +24 %).

Diskussion :

Im Gegensatz zu Kupper und Coeruloplasmin besteht kein sehr enger Zusammenhang zwischen Eisen und Transferrin.

Nach MARDELL und ZILVA (1967) ist die Serum-Eisenkonzentration kein direktes Maß für die Serum-Transferrin-Konzentration.

Die während des Zyklus gefundenen hormon-abhängigen Serum-Eisenveränderungen sagen nichts über das Verhalten der Transferrin-Konzentration aus.

Das Verhalten von Transferrin unter Hormon-Einflüssen wird in der Literatur widersprüchlich angegeben :

ROCKNER (1967) gibt die Erhöhung der Serum-Eisenbindungs-Kapazität unter o.A. an.

WILBERT (1969) stellt bei 16 Frauen unter Eugynon^R eine signifikante Transferrin-Konzentrationserhöhung fest.

Nach HORNE (1970) ist Transferrin unter o.A. und in der Schwangerschaft erhöht.

MUSA (1967) verabreicht eine hohe Östrogen-Dosis (0,5 mg Äthinyl-östradiol) an 5 Frauen und die halbe Östrogen-Dosis + Enovid^R (= o.A.)

an weitere 6 Frauen. Vom Ausbleiben der von der Schwangerschaft her bekannten Transferrin-Erhöhung (z.B. SCHLAGETTER 1961) ist er überrascht. BURTON (1967) findet Transferrin unter verschiedenen o.A. erhöht und sieht Östrogene und/oder Progestagene als Ursache.

KAFFARNIK (1971) sieht die Tendenz zur Erniedrigung der Transferrin-Konzentration bei Eugynon^R und einer Ovulationshemmer-Mischgruppe, Aconcen^R läßt die Transferrin-Werte unverändert.

BOLE mißt eine von o.A. unbeeinflusste Transferrin-Konzentration.

In den eigenen Untersuchungen ist die Transferrin-Erhöhung in allen Gruppen und Untergruppen der o.A. nicht zu übersehen. Der Anstieg erfolgt wesentlich innerhalb von vierwöchiger Einnahme; er ist schon in der kleinen Etalontin^R-Gruppe (n=6) signifikant und verändert sich auch bei jahrelanger Einnahme nicht weiter.

Die Transferrin-Vermehrung um 45 % gegenüber der Norm ist bei den Schwangeren noch ausgeprägter als unter o.A.

Nach den eigenen Ergebnissen böte sich als Erklärung für die Transferrin-Konzentrationserhöhung in der Schwangerschaft und unter o.A. die Östrogen-Wirkung an.

MUSA (1967) hat die Östrogene als Ursache der Transferrin-Vermehrung in einem Kurzzeit-Versuch (20 Tage) ausgeschlossen und berichtet von unveränderten Transferrin-Werten bei Frauen mit jahrelanger Östrogen-Behandlung. In der Schwangerschaft beobachtet er erhöhte Transferrin-werte.

In den eigenen Versuchen ist Transferrin schon nach einmonatiger Einnahme von o.A. signifikant erhöht. Da sich die eigenen Ergebnisse mit denen MUSAs in anderen Proteinen decken (bei alpha-2-Makroglobulin, Albumin, Coeruloplasmin und Haptoglobin) ist die Hypothese mit Östrogen als Ursache für den Transferrin-Anstieg fraglich; möglicherweise sind die Progestagene dafür verantwortlich zu machen.

Die in den eigenen Untersuchungen verwendeten Progestagene weichen in ihrer gestagenen Potenz, ihrer klinischen Wirkung und ihrem Abbauweg voneinander ab. Zwischen den Untergruppen der Gruppe III sind die Unterschiede nicht signifikant. Weitergehende Differenzierungen sind also nicht möglich.

Nach RENTSCH (1969) ist der Bildungsort von Transferrin unklar. SCHULTZE und HEREMANS nennen 1966 an erster Stelle die Leber, dann das Knochenmark und als fragliche Synthese-Orte Milz, Lymphknoten und Darm-Mucosa.

Verminderungen von Transferrin finden einige Untersucher bei der Leberzirrhose, beim Plasmozytom, nephrotischen Syndrom und bei malignen Erkrankungen (MÜLLER, BECKER).

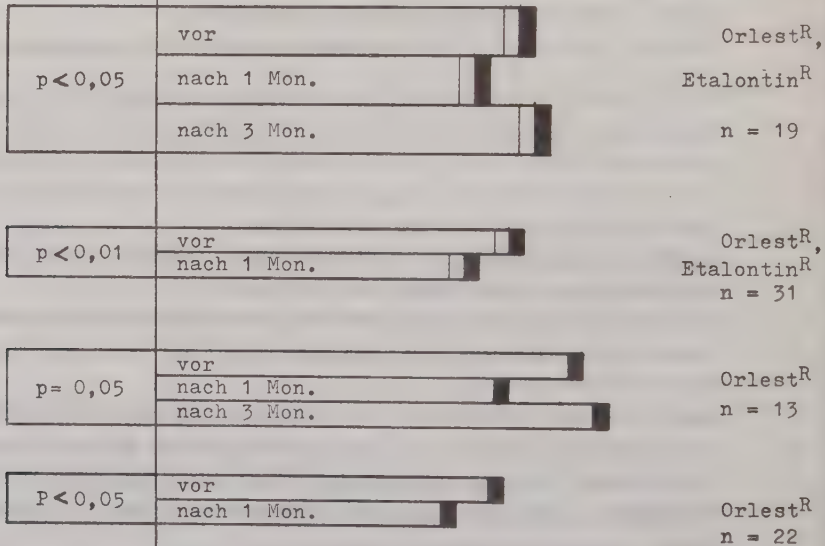
β_2 -GLYKOPROTEIN I

STATISTIK

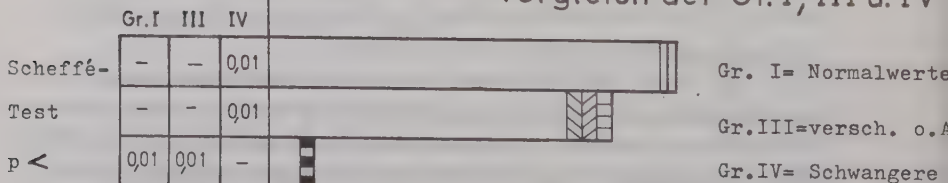
16 18 20 22 24 mg / 100 ml

doppelte
Varianz-analyse

Ergebnisse in der Gr. II



Vergleich der Gr. I, III u. IV



12. beta - 2-Glykoprotein I :

Gruppe II :

Der interessante Verlauf (nach einem Monat ein Absinken, nach drei Monaten Rückkehr der Serum-Konzentration zum Ausgangswert) läßt sich in der Gesamtgruppe und in der Orlest-Gruppe^R statistisch sichern.

Gruppe III :

Der Mittelwert der Gruppe III unterscheidet sich nicht signifikant von dem der Normalgruppe.

Gruppe IV :

In der Schwangerschaft fällt das beta-2-Glykoprotein signifikant um -31,5 % ab.

Diskussion :

In der Literatur finden sich keine Angaben über das Verhalten dieses Proteins unter Hormon-Einfluß.

Der Verlauf unter kontinuierlicher Antikonception (Gr. II) ist bemerkenswert.

Es liegt nahe, das starke Absinken in der Schwangerschaft als Östrogen-Effekt zu werten und das Verhalten unter o.A. als "Gewöhnungseffekt" bei länger dauernder Einnahme (ähnlich wie beim Antitrypsin) zu bezeichnen. Doch ist über dieses Protein und die Faktoren, die seine Plasmakonzentration im Serum bestimmen, zu wenig bekannt, um das Verhalten unter kontinuierlicher oraler Antikonception zu verstehen.

Das Protein ist bei Leberzirrhose sowie bei akuter und chronischer Hepatitis erniedrigt und bei rheumatischen Erkrankungen und Diabetes mellitus erhöht (MÜLLER und MÜLLER v. VOIGT 1968).

13. Die Immunglobuline :

Gruppe II :

Ein Absinken der IgA- und IgM-Serumkonzentrationen läßt sich für die Gesamtgruppe wie für die Orlest^R-Gruppe statistisch sichern. Schon nach einmonatiger Einnahme sind die wesentlichen Änderungen erfolgt.

IgG bleibt von Orlest^R und Etalontin^R unbeeinflusst.

Gruppe III :

IgA und IgM zeigen im Vergleich der Gruppe III mit der Normalgruppe und innerhalb der Untergruppen keine signifikanten Unterschiede.

Gruppe IV :

In der Schwangerschaft sinken die Serum-Konzentrationen von IgA und IgG um 19,5% bzw. 24,5% signifikant gegenüber der Norm ab. IgM bleibt unverändert.

Diskussion :

KAFFARNIK hat 1971 für 3 Ovulationshemmer-Gruppen (Eugynon^R, Aconcen^R und eine Mischgruppe verschiedener o.A.) das Absinken der Serumkonzentrationen der drei Immunglobuline gesichert.

HORNE (1970) findet eine Erhöhung der IgG-Konzentration unter Ovulen^R. ROLE (1969) beschreibt eine Vermehrung von IgM bei Frauen mit rheumatischen Vorserkrankungen unter oraler Antikonzption.

Die eigenen Ergebnisse zeigen ein signifikantes Absinken der IgA- und IgM-Konzentrationen unter Orlest^R und Etalontin^R, das sich auch für die Orlest^R-Untergruppe statistisch sichern läßt.

Der Vergleich der Gruppe III mit der Normalgruppe kann diese Befunde der Gruppe II für IgA und IgM nicht bestätigen. Die Erniedrigung der IgA-Serum-Konzentration ist nicht signifikant. Für IgM sind aus methodischen Gründen die Ergebnisse in der Gruppe II aussagekräftiger (Vergleichswerte innerhalb desselben Ansatzes).

Die IgG-Konzentration wird von o.A. nicht beeinflusst.

Das Verhalten der Immunglobuline während der Schwangerschaft überprüften WINTERHOFF und KRAMANN (1970) bei 45 Frauen. Sie geben eine abfallende Tendenz für das IgA an, finden das IgM gleichbleibend und das IgG signifikant erniedrigt.

Die eigenen Untersuchungen bei Frauen kurz vor der Entbindung decken sich mit diesen Ergebnissen :
IgA und IgG sind signifikant in ihrer Serum-Konzentration vermindert, IgM bleibt unverändert.

Die Immunglobuline sind bei vielen akuten und chronischen Erkrankungen verändert (NICKLIS, MÜLLER, BECKER).

Nach MÜLLER (1968) reagiert das IgA am empfindlichsten von den drei Immunglobulinen. Es steigt z.B. schon bei der akuten Hepatitis, während IgM und IgG erst bei der chronischen Hepatitis und bei der Leberzirrhose erhöht sind.

Die eigenen Untersuchungen zeigen für IgA gleichsinnige Veränderungen unter o.A. und in der Schwangerschaft. Der Konzentrationsabfall ist in der Schwangerschaft verstärkt. Die Deutung als Östrogen-Effekt liegt nahe.

Frauen besitzen einen höheren IgM-Wert als Männer. Östrogene erscheinen als Ursache ausgeschlossen, da IgM in der Schwangerschaft unverändert und unter o.A. (in der Gruppe II) vermindert ist. Stellt man das Absinken des IgG in der Schwangerschaft dem Verhalten unter o.A. gegenüber, so scheint eine direkte Beeinflussung der Serum-Konzentration seitens der Östrogene bzw. Progestagene nicht möglich zu sein.

14. Zusammenfassung der unter Hormon-Einflüssen gefundenen

Konzentrationsänderungen der Plasmaproteine

(vgl. auch Abbildung 31)

<u>Präalbumin :</u>	progestagen-bedingter Anstieg unter o.A. Die Progestagen-Menge fördert möglicherweise die Anstiegsgeschwindigkeit. Präparat-Unterschiede, Absinken in der Schwangerschaft
<u>Albumin :</u>	Östrogen-bedingtes Absinken gesichert
<u>alpha-1-Glykoprotein :</u>	Östrogen-bedingtes Absinken; Dosis-Abhängigkeit möglich. Antagonismus Androgen/Östrogen beschrieben; Präparat-Unterschiede
<u>alpha-1-Lipoprotein :</u>	Östrogen-bedingter Anstieg, Dosis-Abhängigkeit möglich, Antagonismus Östrogen/Androgen beschrieben. Unterschied des Anstiegsverlaufs zwischen Präparaten mit verschiedener Progestagenmenge (androgene Nebenwirkung) gesichert; Präparat-Unterschiede
<u>alpha-1-Antitrypsin :</u>	Östrogen-abhängiger Anstieg gesichert; Abhängigkeit von Einnahmedauer
<u>Coeruloplasmin :</u>	Östrogen-abhängiger Anstieg gesichert; Dosis-Abhängigkeit möglich; Abhängigkeit von der Einnahmedauer möglich; Präparat-Unterschiede
<u>alpha-2-SH-Glykoprotein :</u>	Östrogen-bedingter Anstieg; evtl. dosisabhängig; Abhängigkeiten von Einnahmedauer möglich
<u>Haptoglobin :</u>	Östrogen-bedingtes Absinken gesichert; Antagonismus Östrogen/Androgen gesichert; Einfluß von androgen-wirksamen Progestagenen auf Geschwindigkeit des Absinkens möglich
<u>alpha-2-Makroglobulin :</u>	Unabhängigkeit von Östrogen und Progestagen wahrscheinlich; Anstieg in der Schwangerschaft wahrscheinlich durch andere Faktoren bedingt

<u>beta 1-Lipoprotein</u> :	wahrscheinlich progestagen-bedingter Anstieg; Antagonismus Östrogen/Androgen beschrieben; senkende Östrogen-Wirkung nicht ausgeschlossen. In der Schwangerschaft sehr starke Erhöhung; Präparat-Unterschiede
<u>beta-1-A/C-Globulin</u> :	Erhöhung in der Schwangerschaft und unter o.A. gesichert; weitere Differenzierungen schwer möglich
<u>Transferrin</u> :	möglicherweise progestagen-bedingte Erhöhung in der Schwangerschaft und unter o.A.
<u>beta-2-Glykoprotein I:</u>	Abhängigkeit von der Einnahmedauer der o.A.: stärkeres Absinken i. d. Schwangerschaft
<u>Immunglobuline</u> :	Östrogen-Abhängigkeit für IgA möglich, für IgM und IgG fraglich; die Immunglobuline sind wesentlich anderen Einflüssen unterworfen.

URSACHEN	Veränderung	Protein	Praealb.	Albumin	α -1-Glykop.	α -1-Lipopr.	Antitrypsin	Coerulopl.	α -2-HS-Glyk.	Haptoglobin	α -2-Makro.	β -Lipopr.	β -1-a/c-Glob.	Transferrin	β -2-Glykoprl	Jg A	Jg M	Jg G
			↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
	Orale Antikonzeptiva		↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
	Schwangerschaft		↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
	gesichert		-	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
	Oestrogenabhängig.		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	?	X	?	?	?
	möglich		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	gesichert		-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dosisabhängigkeit		-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	möglich		-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	gesichert		X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Progestagenabhängig.		-	-	X	-	-	-	X	X	-	X	X	X	X	?	?	?
	möglich		-	-	X	-	-	-	X	X	-	X	X	X	X	?	?	?
	Antagonismus		-	-	X	X	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
	Oestrogen / Androgen		-	-	X	X	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-
	beschrieben		-	-	X	X	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-
	Präparat-Unterschiede		X	-	X	X	(X)	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
	gesichert		-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
	gesichert		-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
	Abhängigkeit von		-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
	Einnahmedauer		-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	möglich		-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	gesichert		X	-	X	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-	X	X	X
	andere Einflüsse		-	X	-	-	X	X	?	X	-	-	X	X	X	-	-	-
	möglich		-	X	-	-	X	X	?	X	-	-	X	X	X	-	-	-
	Bildungsstätte -		?	X	X	X	X	X	?	X	X	X	X	X	X	?	-	-
	Leber		?	X	X	X	X	X	?	X	X	X	X	X	X	?	-	-
	Synthese		?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	?	X	X
andere Orte		?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	?	X	X	

Abbildung 3

B) Einordnung der Ergebnisse in größere Zusammenhänge1. Quantitative Plasmaprotein-Bestimmung und Elektrophorese

Die teilweise Östrogen-bedingten Konzentrationsänderungen von Albumin (PILGERAM 1967, MUSA 1967), den alpha-1-Globulinen (ROBERTSON 1967, ADLERKREUTZ 1968) und den alpha-2-Globulinen (BOCKNER 1967, KAFFARNIK 1971) in der Elektrophorese sind bekannt, ebenso die analoge Vermehrung der alpha-1- und alpha-2-Globuline, eine Zunahme der beta-Fraktion und eine Verminderung der Albumin- und gamma-Fraktion in der Schwangerschaft (POIDEVIN 1954, MACY 1958, REBOUD 1963).

Die eigenen quantitativen Bestimmungen einzelner Plasmaproteine fügen sich in die genannten elektrophoretischen Befunde ein.

Die neben Albumin quantitativ am stärksten veränderten Proteine gehören zu den alpha-1- und alpha-2-Globulinen

(alpha-1-Glykoprotein, alpha-1-Lipoprotein, alpha-1-Antitrypsin bzw. Coeruloplasmin, alpha-2-SH-Glykoprotein, Haptoglobin).

Die Proteine der anderen Fraktionen (beta-1-Lipoprotein, beta-1-_{A/C}-Globulin, Transferrin und beta-2-Glykoprotein I) in den beta-Fraktionen sowie die Immunglobuline in der gamma-Fraktion sind in den eigenen Untersuchungen weniger ausgeprägt verändert (ausgenommen Transferrin).

Die quantitativ bestimmten Proteine der alpha-1- und alpha-2-Globulin-Fraktion werden ausnahmslos in der Leber synthetisiert (für alpha-2-SH-Glykoprotein gibt es keine Angaben);

ihre Östrogen-Abhängigkeit läßt sich sichern oder ist wahrscheinlich (ausgenommen alpha-2-Makroglobulin, das von o.A. nicht verändert wird).

Präalbumin wird von bestimmten Progestagenen vermehrt.

Die Östrogen-Abhängigkeit des in der Leber synthetisierten Albumins gilt als gesichert.

Die anderen Proteine der beta- und gamma-Fraktion werden alle (ganz oder teilweise) in anderen Geweben synthetisiert, ihre Östrogen-Abhängigkeit ist fraglich, eine Progestagen-Abhängigkeit bei einigen Proteinen (beta-1-Lipoprotein, beta-1-_{A/C}-Globulin, Transferrin) möglich. Offensichtlich sind andere Faktoren für die Regelung ihrer Plasma-Konzentration wesentlicher.

Das in diesen Fraktionen am stärksten in seiner Konzentration veränderte Protein (Transferrin) wird größtenteils in der Leber gebildet.

Die nach den eigenen Untersuchungen möglicherweise oder offensichtlich Östrogen-dosis-abhängigen Proteine (alpha-1-Glykoprotein, alpha-1-Lipoprotein, Coeruloplasmin) gehören zu den alpha-Fraktionen.

Der Zusammenhang zwischen Östrogen-Wirkung, quantitativer Plasma-protein-Veränderung und Leber ist nicht zu übersehen.

2. Der Einfluß von oralen Antikonceptiva auf die Leber

Über Leber-Veränderungen unter o.A. gibt es zahlreiche Arbeiten in der Literatur.

OCKNER (1970) nennt 40 Literaturfälle, bei denen Ikterus und o.A. in Zusammenhang gebracht werden.

Hohe Östrogen-Dosen sollen eine Störung der Leberfunktion verursachen, ähnlich dem in der Schwangerschaft gelegentlich beobachteten Ikterus.

Zahlreiche Arbeiten zeigen, daß laboratoriums-chemisch durch Östrogene keine Leberzellschäden hervorgerufen werden (z.B. WILBERT 1969).

LARSEN-COHN (Lit. bei WILBERT 1968) findet elektronenoptisch Veränderungen, die einer Cholestase entsprechen.

CLINCH und TINDALL weisen in einem modifizierten Brom-sulphthalein-Test die differenzierte Wirkung von Östrogenen auf die Farbausscheidungsfähigkeit der Leber nach.

Östrogene und der Glukose-Stoffwechsel waren längere Zeit Diskussionsgegenstand (SPELJACY 1967, JAVIER 1968 zum Beispiel).

Die Arbeiten in dieser wichtigen Frage werden an Zahl allerdings weit übertroffen durch Arbeiten über die Einflüsse der o.A. auf die Leberprotein-Synthese - genauer die Gerinnungsfaktoren, die in der Leber synthetisiert werden.

Diese Fragestellung berührt unsere eigenen Untersuchungen.

In einem Aufsatz gibt LUDWIG (1971) 222 Literaturstellen zu dem Thema "Ovulationshemmer, Hämostase, Gefäßkomplikationen" an.

3. Östrogene und Protein-Synthese

Die eigenen Untersuchungen zeigen eine deutliche Östrogen-Abhängigkeit der in der Leber synthetisierten alpha-1- und alpha-2-Globuline.

Bei einigen Proteinen läßt sich eine Abhängigkeit von der Östrogen-Dosis sichern oder ist wahrscheinlich. Die größtenteils nicht in der Leber synthetisierten beta- und gamma-Fractionen scheinen von Östrogenen nicht sehr beeinflusbar zu sein. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die Östrogene auch auf andere in der Leber synthetisierte Proteine großen - evtl. dosis-abhängigen - Einfluß besitzen. Für die beiden alpha-1-Globuline CBG (Cortisol-Binding-Globulin) und das TBG (Thyroxine-Binding-Globulin) trifft das zu (BOTTERMANN (1967), WILBERT 1968). Für CBG ist sogar eine sehr strenge Östrogen-Dosis-Abhängigkeit gesichert (MUSA 1965, DOE 1967).

Die Fragen nach dem Mechanismus der Östrogen-Wirkung auf den Protein-Stoffwechsel müssen noch beantwortet werden.

Für das Albumin weisen HÖNGER und ROSSING (1969) eine verminderte Synthese nach.

Verschiedene Untersucher haben aus den gleichsinnigen Veränderungen von Protein-Kombinationen bei verschiedenen Krankheiten auf gemeinsame Reaktionsmechanismen geschlossen, so etwa MÜLLER und MÜLLER von VOIGT (1968) für Transferrin und Präalbumin, alpha-1-Glykoprotein und alpha-1-Antitrypsin.

NICKLIS (1968) ordnet den verschiedenen histologischen Gruppen innerhalb der Leber charakteristische, bei Leberkrankheiten veränderte Protein-Muster zu.

PREILWITZ (1968) findet ein gleichsinniges gemeinsames Verhalten von Coeruloplasmin und Haptoglobin bei verschiedenen Leberkrankheiten.

BURTON (1967) und BOCKNER (1967) vermuten eine gemeinsame Erhöhung aller "carrier-Proteine" (z.B. CBG, TBG, Transferrin, Coeruloplasmin) unter Östrogenen, ohne daß durch die Vermehrung der hormon-bindenden Proteine der physiologisch wichtige, nicht proteingebundene freie Anteil erhöht ist (CBG, TBG).

Eine solche (auch dosis-abhängige) Regelung wäre für den Körper, der größeren Östrogen-Mengen in der Schwangerschaft ausgesetzt ist, durchaus sinnvoll.

DOKUMOV (1968) zeigt die große Bedeutung einer hohen Serum-Kupfer-Konzentration für den heranwachsenden Foetus.

Es ist offensichtlich, daß die Östrogene dann Verwirrung stiften, wenn die für die Regelung der Plasmaprotein-Konzentration im Serum verantwortlichen anderen Faktoren pathologisch verändert sind. Für die Regelkreise Gefäßwand-Gerinnungsfaktoren-Östrogene ist das bewiesen (LUDWIG 1971).

Die eigenen Ergebnisse decken sich nicht mit den vorstehend erwähnten gemeinsamen Reaktions-Mechanismen, die verschiedene Autoren für bestimmte Proteine annehmen.

Sie zeigen , daß Östrogene und zu einem kleineren Teil Progestagene wichtige Teile der Regelkreise für die Plasmaprotein-Konzentration sind.

4. Orale Antikonceptiva und Schwangerschaft

In der Schwangerschaft steigt die Östrogen-Produktion bis zum Ende des letzten Trimesters an und erreicht 60-70 mg/d (MACY 1958, DOKUMOV 1968, KAPPAS 1968). Die normalerweise im Zyklus vorkommenden Östrogen-Mengen werden um den Faktor 1000 überschritten.

DOKUMOV findet eine enge Korrelation zwischen Östrogen-Produktion und Serum-Kupfer während der Schwangerschaft.

VISSCHER (1963) benutzt den T_3 -Test als indirektes Maß für die Östrogen-Produktion und verwendet diesen Test als Kriterium bei abortus imminens.

HÖNGER (1969) beobachtet einen Abfall der Östrogen-Produktion in der Schwangerschaft und einen reaktiven Anstieg von Albumin in der Präeklampsie.

Nach den eigenen Untersuchungen bieten sich die Serum-Proteine wegen ihrer Hormon-Empfindlichkeit in der Regelung ihrer Serumkonzentrationen als indirektes aussagekräftiges Kriterium für die Östrogen-Verhältnisse im Körper der Schwangeren an.

Nach DOKUMOV erreicht die Serum-Cu-Konzentration gegen Ende des ersten Schwangerschafts-Trimesters Werte in der Höhe von Maximalwerten nicht-schwangerer Frauen. Ob die Möglichkeit besteht, eine dem Grav-Index vergleichbare Aussage aufgrund der Plasmaprotein-Konzentrationsänderungen schon 14 Tage nach der Empfängnis zu treffen (wie sie z.B. nach 14-tägiger Einnahme von o.A. möglich ist), müßte geprüft werden. Die im Coeruloplasmin, dem quantitativ am stärksten veränderten Plasmaprotein innerhalb unserer Untersuchungen, enthaltene Information dürfte nach DOKUMOV nicht ausreichen; doch könnte die typische Kombination von Veränderungen in mehreren Plasmaproteinen eine Aussage ermöglichen.

Die Kontrolle der Plasmaprotein-Serum-Konzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft wäre aber auch insofern interessant, als in der Gegenüberstellung zu den Östrogen-Ausscheidungen in der Schwangerschaft ein weiterer Beitrag zur Frage der quantitativen Östrogen-Abhängigkeit verschiedener Plasmaproteine, die in dieser Untersuchung schon diskutiert wurde, geleistet würde.

Beim Vergleich der Auswirkungen der o.A. und der Schwangerschaft auf die Plasmaprotein-Konzentrationen zeigt sich eine große Ähnlichkeit (vgl. Tabelle 6 und Abb. 4 !).

Mit den o.A. gleichsinnige, aber stärkere Konzentrationsänderungen ergeben sich in 8 Proteinen, für die Schwangerschaft spezifische Änderungen in 4 Proteinen (Präalbumin, alpha-2-Makroglobulin, beta-2-Glykoprotein I, Immunglobulin G).

Die Einnahme von oralen Antikonzentiva läßt sich also - aus der Sicht der Plasmaproteine - durchaus mit einer entsprechend langen Schwangerschaft vergleichen.

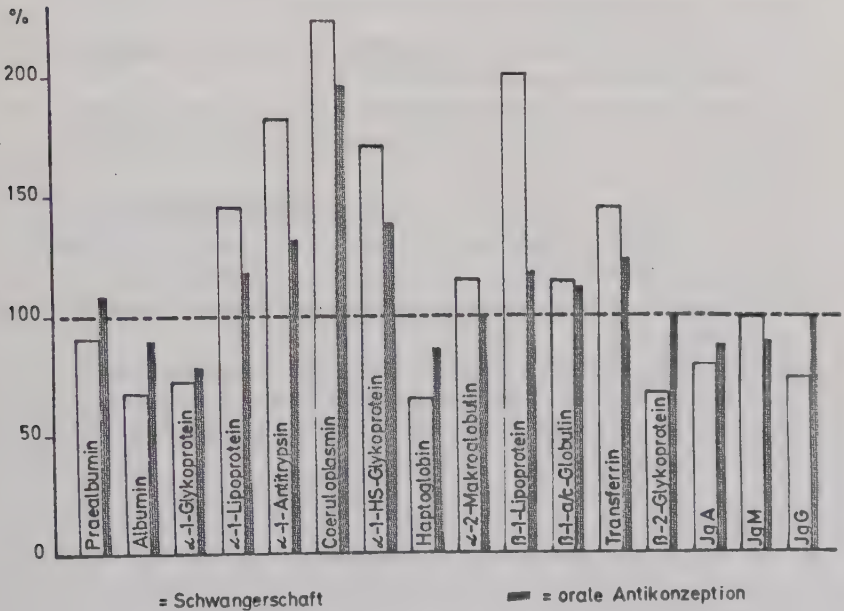


Abbildung 4

VI. Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Messung von Serum-Konzentrationen von 16 Proteinen bei Frauen unter oralen Antikonceptiva zeigt in 14 Proteinen signifikante Veränderungen gegenüber den Normalwerten bzw. eigenen Kontrollwerten. Diese Veränderungen sind in den meisten Proteinen schon nach einmonatiger Einnahme sichtbar und verstärken sich mit längerer Einnahmedauer nur noch geringfügig.

Die in der Normalgruppe nachweisbaren Altersabhängigkeiten bei mehreren Proteinen sind unter Ovulationshemmer-Therapie nicht mehr zu finden, ausgenommen die von alpha-2-Makroglobulin, das bei oraler Antikonception unverändert bleibt.

Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich in ihren Auswirkungen auf die Plasmaproteine signifikant.

Die Veränderungen in der Schwangerschaft sind gleichsinnig und häufig verstärkt, ausgenommen Präalbumin, alpha-2-Makroglobulin und IgG.

Für die meisten der in der Leber synthetisierten Proteine läßt sich eine Östrogen-Abhängigkeit sichern - im Gegensatz zu Proteinen mit anderen Synthese-Orten, deren Serum-Konzentrationen z.T. von Progestagenen und/oder wesentlich von anderen Faktoren bestimmt zu sein scheinen.

Korrelationen zwischen den Konzentrations-Änderungen der Plasmaproteine und T_3 - und T_4 -Testveränderungen lassen sich nicht herstellen, was die Bedeutung des TBG für die Thyroxin-Bindung im Serum unterstreicht.

VII. A n h a n g

A) Tabellen

Tabelle 1	: Normalwerte verschiedener Laboratorien
Tab. 2 a - c	: Ergebnisse in der Gruppe II
Tab. 3 a und b	: Ergebnisse in der Gruppe III
Tabelle 4	: Dauer der Einnahme
Tabelle 5	: Vergleich der Gruppen I, III und IV
Tabelle 6	: Veränderungen unter o.A. und in der Schwangerschaft

B) Literaturverzeichnis

Seiten 1 - 9

Tabelle 1

Normalwerte verschiedener Laboratorien

Protein mg %	eigene n=94 g	Behring ()	Weiss ()	Kaffar- nik()	Nicklis ()	versch.	Syntheseort Schultze()
Præalbumin	26,0 ± 39	25	-	-	26 ± 6	Oppenheimer () 32 ± 53	
Albumin	4706 ± 470	4400 ± 560	3633 ± 181	5400 ± 420	-	Robertson () 5051 ± 500	Leber
α ₁ -Glykop.	71 ± 17	90 ± 24	-	-	92 ± 27	-	"
α ₁ -Lipoprot.	Mess. gegen- über Mischse- ren	-	-	-	-	-	"
α ₁ -Antitrypsin	291 ± 47	290 ± 45	-	-	-	-	"
Coeruloplasm	29 ± 6	30 ± 5	38 ± 8	29 ± 6,7	41 ± 8,5	Mandorf() 30,4 ± 7,8	"
α ₂ -HS Glyko- protein	56 ± 10	60 ± 11	-	-	-	-	-
Haptoglobin	192 (gen. Typen)	160 (gen. Typen)	-	-	-	-	Leber
α ₂ -Makroglob.	287 ± 70	290 ± 74 g	292 ± 98	256 ± 57	220 ± 61	-	"
β ₁ -Lipoprot.	Mess. gegen- über Mischs.	-	-	-	-	-	Leber, Darm
β ₁ -a/c-Glob	76 ± 15	110 ± 20	-	-	50 ± 10	-	Milz, Lymphkn Knochenm. Lunge
Transferrin	277 ± 50	295 ± 55	-	313 ± 68	-	Rensch() 296 ± 38	Leber, Lymphkn Knochenm. Milz?
β ₂ -Glykoprot.	232 ± 47	20 ± 26	-	-	-	-	-
Jg A	215 ± 74	210 ± 82	-	241 ± 53	208 ± 58	159 ± 30	Milz
Jg M	215 ± 85	160 ± 62 g	-	235 ± 98	159 ± 30	169 ± 98	Lymphknoten Knochenmark
Jg G	1309 ± 261	1250 ± 280	1314 ± 202	1636 ± 538	881 ± 277	Winterhoff () 1163 ± 267	Darm, Lunge Thymus

Tabelle 2a

Ergebnisse in der Gr.II

Protein **	Eталontin ^R und Orlest ^R an						
	a ₁) 19 Frauen über 3 Monate				a ₂) 31 Frauen über 1 Monat		
	vor	n. 1 Mo. Einnahme	n. 3 Mo.	P* <	vor	n. 1 Mon. Einnahme	P* <
Praealbumin	27,1	28,5	29,7	0,05	27,1	27,3	-
Albumin	4473	4371	4299	-	4492	4295	0,01
α_1 - Glykoprot.	82	54	53	0,001	79	55	0,001
α_1 - Lipoprot.	93	105	112	0,001	92	102	0,001
α_1 - Antitryps.	304	414	450	0,001	294	420	0,001
Coeruloplasmin	41	69	75	0,001	38	70	0,001
α_2 -SH-Glykoprot.	61	77	75	0,001	59	74	0,001
Haptoglobin	187	151	150	0,01	188	159	0,01
α_2 - Makroglob.	248	246	270	-	266	273	-
β_1 - Lipoprot.	77	81	85	0,05	75	78	-
$\beta_{1A/C}$ - Globulin	88	91	96	0,05	88	92	-
Transferrin	285	327	336	0,001	282	318	0,001
β_2 - Glykoprot.I	22,6	21,7	22,9	0,05	22,4	21,5	0,01
Ig G	1304	1302	1327	-	1329	1300	-
Ig A	264	233	234	0,01	255	226	0,001
Ig M	224	208	208	0,05	234	215	0,01

* doppelte Varianzanalyse

** Lipoproteine in % eines Mischserums

übrige in mg/100ml angegeben

Tabelle 2b

Ergebnisse in der Gr.II

Protein**	Orlest ^R an						
	b ₁) 13 Frauen über 3 Monate				b ₂) 22 Frauen über 1 Mon.		
	vor	n.1 Mo. Einnahme	n.3 Mo.	P* <	vor	n.1 Mo. Einnahme	P* <
Praealbumin	28,3	28,2	29,7	-	28,0	27,2	-
Albumin	4630	4451	4354	0,05	4548	4330	0,05
α_1 - Glykoprot.	84	53	54	0,001	80	52	0,001
α_1 - Lipoprot.	96	110	112	0,01	92	104	0,001
α_1 - Antitryps.	307	408	451	0,001	295	415	0,001
Coeruloplasmin	41	70	75	0,001	39	70	0,001
α_2 -SH-Glykoprot.	62	79	76	0,001	60	76	0,001
Haptoglobin	180	136	144	0,01	187	146	0,01
α_2 - Makroglob.	247	252	274	-	258	283	-
β_1 - Lipoprot.	80	81	86	-	75	76	-
$\beta_{1R/C}$ - Globulin	91	95	98	0,05	88	92	0,05
Transferrin	298	335	338	0,05	290	325	0,01
β_2 Glykoprot.I	23,6	22,6	24,1	0,05	22,0	21,0	0,05
Ig G	1364	1344	1369	-	1343	1315	-
Ig A	267	239	236	0,05	260	233	0,01
Ig M	223	205	200	0,05	224	208	0,01

* doppelte Varianzanalyse

** Lipoproteine in % eines Mischserums

übrige in mg/100ml angegeben

Tabelle 2c

Ergebnisse in der Gr.II

Protein **	Etalontin ^R an						
	c ₁) 6 Frauen über 3 Monate				c ₂) 9 Frauen über 1 Mon.		
	vor	n.1 Mo. Einnahme	n.3 Mo.	P* <	vor	n.1 Mo. Einnahme	P* <
Praealbumin	24,5	29,0	29,6	-	25,0	27,7	-
Albumin	4132	4199	4182	-	4355	4208	-
α_1 - Glykoprot.	79	57	53	0,01	75	59	0,01
α_1 - Lipoprot.	88	95	111	0,01	91	95	-
α_1 - Antitrypsin	295	427	449	0,001	289	430	0,001
Coeruloplasmin	39	67	75	0,001	38	72	0,001
α_2 -SH-Glykoprot.	59	74	74	0,01	57	70	0,001
Haptoglobin	201	184	163	-	191	192	-
α_2 - Makroglob.	249	234	260	-	284	249	-
β_1 - Lipoprot.	71	81	85	-	74	83	-
β_{1AK} - Globulin	82	84	91	-	87	90	-
Transferrin	257	310	329	0,01	260	300	0,01
β_2 - Glykoprot. I	20,5	19,8	20,1	-	21,1	20,5	-
Ig G	1174	1210	1235	-	1296	1263	-
Ig A	258	219	231	-	244	211	0,01
Ig M	227	213	224	-	257	231	-

* doppelte Varianzanalyse

** Lipoproteine in % eines Mischserums

übrige in mg/100ml angegeben

Tabelle 3a

Ergebnisse in der Gr.III Präparatunterschiede

Protein *	Eugynon ^R Gruppe	Aconcen ^R Gruppe	Lyndiol 25 ^R Gruppe	einfache Varianz- Analyse	Norm Grup
	n = 40	n = 17	n = 21	P <	n =
Praealbumin	28,7	26,1	28,8	0,05	26
Albumin	4375	4274	4165	-	4706
α_1 - Glykoprot.	60	50	54	0,05	71
α_1 - Lipoprotein	111	124	111	0,01	96
α_1 - Antitrypsin	362	406	409	0,05	290
Coeruloplasmin	52	69	57	0,001	29
α_2 -SH-Glykoppr.	69	77	73	-	50
Haptoglobin	175	156	173	-	192
α_2 - Makroglobin	293	266	271	-	286
β_1 - Lipoprotein	97	85	94	0,05	77
$\beta_{1\alpha/c}$ Globulin	81	90	86	-	75
Transferrin	342	351	370	-	277
β_2 - Glykoprot. I	21,7	21,1	23,0	-	23
Ig G	1399	1476	1387	-	1309
Ig A	192	213	185	-	215
Ig M	247	198	249	-	215

* Lipoproteine in % eines Mischserums
übrige in mg/100ml angegeben

Tabelle 3b

Ergebnisse in der Gr. III

Wirkungsvergleich der Präparate

Protein **	Aconcen ^R gegen		Eugynon ^R gegen	Varianz- analyse für die drei Gruppen
	Eugynon ^R	Lyndiol 2,5 ^R	Lyndiol 2,5	
	P < *	P < *	P < *	
Praealbumin	0,05	0,1	-	0,05
α_1 - Glykopr.	0,05	-	-	0,05
α_1 - Lipoprot.	0,025	0,05	-	0,01
α_1 - Antitryps.	0,1	-	0,1	0,05
Coeruloplasmin	0,01	0,01	-	0,001
β_1 - Lipoprot.	0,05	-	-	0,05

* SCHEFFÉ - Test
 ** Lipoproteine in % eines Mischserums
 übrige in mg/100ml angegeben

Tabelle 4

Dauer der Einnahme

Protein	Etalontin ^R und Orlest ^R während		STUDENT - Test
	3 Mon. (n = 19, Gr. II)	3 Mon. (n = 7, aus Gr. III)	
	mg/100 ml	mg/100 ml	P
α_1 - Antitrypsin	450	369	0,01
Coeruloplasmin	75	58	0,01
α_2 -SH-Glykoprot.	76	64	0,01
	Etalontin ^R , Orlest ^R über 3 Mon. (n = 19, Gr. II)	verschiedene o.A. über 3 Mon. (n = 102, Gr. III)	
α_1 - Antitrypsin	450	385	0,01
Coeruloplasmin	75	65	0,01
β_{1AL} -Globulin	96	85	0,05
	Eugynon ^R während 3-6 Mon. (n=13, aus Gr. III)	Eugynon ^R während 8-36 Mon. (n=27, aus Gr. III)	
α_1 - Antitrypsin	393	348	0,05

Tabelle 5

Vergleich der Gruppen I, III und IV

Varianzanalyse

Protein	Normal- werte n=94 (Gr.I)	Frauen unter o.A. n=102 (Gr.III)	Schwangere vor der Entb. n=25 (Gr. IV)	Varianz- analyse
	mg/100ml	mg/100ml	mg/100ml	P
Praealbumin	26,0	28,2	23,5	0,001
Albumin	4706	4256	3518	0,001
α_1 - Glykoprot.	71	56	52	0,001
α_1 - Lipoprot.	96 %	114 %	140 %	0,001
α_1 - Antitryps.	290	385	530	0,001
Coeruloplasmin	29	57	65	0,001
α_2 -SH-Glykoprot.	50	70	86	0,001
Haptoglobin	192	168	127	0,01
α_2 - Makroglob.	286	277	332	0,01
β_1 - Lipoprot.	77 %	92 %	155 %	0,001
$\beta_{1A/C}$ - Glob.	75	85	86	0,01
Transferrin	281	344	404	0,001
β_2 -Glykoprot. I	23,2	21,9	15,9	0,001
Ig G	1309	1398	987	0,001
Ig A	215	201	173	0,05
Ig M	215	234	221	-

Tabelle 6

Veränderungen unter o.A. und
in der Schwangerschaft

Protein	Normal- werte (n = 94)	signifikante Veränderungen		Veränderun- b. Schwang- gegenüber unter o.A. (SCHEFFÉ-Test) P <
		unter o.A.* in % der Norm	in d. Schwang- erschaft in % der Norm	
Praealbumin	26,0	+ 8,5 ↑	- 9,5 ↓	0,001
Albumin	4706	- 9,5 ↓	- 31,9 ↓↓	0,001
α_1 - Glykoprot.	71	- 21,0 ↓	- 26,6 ↓	-
α_1 - Lipoprot.	96	+ 19,0 ↑	+ 46,0 ↑↑	0,001
α_1 - Antitryps.	290	+ 32,8 ↑	+ 82,5 ↑↑	0,001
α_2 - Coeruloplasmin	29	+ 96,5 ↑	+124,0 ↑↑	0,01
α_2 -SH-Glykoprot.	50	+ 40,0 ↑	+ 72,0 ↑↑	0,001
Haptaglobin	192	- 12,5 ↓	- 34,0 ↓↓	0,05
α_2 - Makroglob.	286	-	+ 15,9 ↑	0,01
β_1 - Lipoprot.	77	+ 19,2 ↑	+101 ↑↑↑	0,001
$\beta_{1H/C}$ - Glob.	75	+ 13,2 ↑	+ 15 ↑	-
Transferrin	281	+ 24,4 ↑	+ 45,5 ↑↑	0,01
β_2 - Glyko I	23,2	-	- 31,5 ↓↓	0,001
Ig G	1309	-	- 24,5 ↓	0,001
Ig A	215	- 11,5**↓	- 19,5 ↓	-
Ig M	215	- 10,5**↓	-	-

* bei 102 Frauen der Gr. III
 ** bei 19 Frauen der Gr. II

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s s :

ADLERKREUTZ, H. - EISALO, A. - HEINO, A. - LUUKAINEN, T. -
PENTTILÄ, J. - SAUKKONEN, H.

Investigations on the effect of an oral contraceptive
and its components on liver function, serum proteins,
copper, coeruloplasmin and gamma-Glutamylpeptidase
in postmenopausal woman

Scand.J. Gastroent. 18, 273 (1968)

AURELL, M. - CRAMÉR, K. - RYBO, G.

Serum lipids and lipoproteins during long-term
administration of an oral contraceptive

Lancet I, 293 (1966)

AURELL, M. - CRAMÉR, K.

Serumlipids and lipoproteins in human pregnancy

Clin. chim. Acta 13, 278 (1966)

BACHMANN, G.W. - DENGLER, H.J.

Über eine neue radioimmunologische Methode zum
Nachweis der Protein-Bindung von Pharmaka

Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76, 120 (1970)

BECKER, W. - RAPP, W. - SCHWICK, H.G. - STÖRIKO, K.

Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-
proteinen durch Immunpräzipitation

Z. Klin. Chem. 6, 113 (1968)

BOCKNER, V. - ROMAN, W.

The influence of oral contraceptives on the binding
capacity of serum proteins

Med. J. Aust. II, 1187 (1967)

ROLE, G.G. - FRIEDLÄNDER, M.H. - SMITH, C.K.

Rheumatic symptoms and serological abnormalities
induced by oral contraceptives

Lancet I, 323 (1969)

BORGLIN, N.E. - NYMAN, M.

Effect of estrogens on the haptoglobin level in the blood

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 13, 107 (1961)

BOTTERMANN, P. - DIETERLE, P. - HOCHREUSER, W. - HORN, K. - KOPETZ, K. -
SCHLEYPEN, K. - SCHWARZ, K. - SCRIFA, P.C.

Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen der
Ovulationshemmer

Münchn.med.Wschr. 13, 685 (1967)

BRODY, S. - KERSTELL, J. - NILSSON, L. - SVANBORG, A.

The effects of some ovulation inhibitors on the
different plasmalipid fractions

Acta med. scand. 183, 1-7 (1968)

BURTON, J.L.

Effect of oral contraceptives on hemoglobin, packed-cell
volume, serum-iron, and total iron-binding capacity
in healthy women

The Lancet I, 978 (1967)

CARRUTHERS, M.E. - HOBBS, C.B. - WARREN, I.R.

Raised serum copper and caeruloplasmin-levels in subjects
taking oral contraceptives

J.Clin.Path. 19, 498 (1966)

CLINCH, J. - TINDALL, V.R.

Effect of estrogens and progestogens on liver function
in the puerperium

Brit.med.J. 1, 602 (1969)

DOE, R.P. - MELLINGER, G.T. - SWAIM, W.R. - SEAL, U.S.

Estrogen dosage effects on serum proteins :
A longitudinal study

J.Clin. Endocrin. 27:1081 (1967)

DOKUMOV, S.I.

Serum copper and pregnancy

Am.J. Obs. and Gynec. 101, 217 (1968)

DRILL, V.A.

endocrine properties and long-term-safety
of oral contraceptives

Metabolism 14, 295 (1965)

DUFEAU, M. - CATT, K.J. - DULMANIS, A. - FULLERTON, M. - HUDSON, B. -
BURGER, H.G.

Suppression of δ stradiol secretion and luteinising-
hormone release during oestrogen-progestagen
oral contraceptive therapy

Lancet I, 271 (1970)

FAARVANG, H.J. - LAURITSEN, O.S.

Increase of trypsin-inhibitor in serum during pregnancy
Nature (London) 199, 290; (1963)

FISHER, D.A. - ODDIE, T.H. - EPPERSON, D.

Norethynodrel-mestranol and thyroid function
J.Clin.Endocrin. 26, 878 (1966)

FLORSHEIM, W.H. - FAIRCLOTH, M.A.

Effects of oral ovulation inhibitors on serum protein
bound iodine and thyroxine binding proteins
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117, 56 (1964)

FOLDENAUER, A. - BOEHM, P.

Medikamentöse Beeinflussung des Jodstoffwechsels der
Schilddrüse und ihrer klinischen Funktionsdiagnostik
Dtsch. Med. Wschr. 27, 1454 (1970)

CANROT, P.O. - SCHERSTEN, B.

Serum alpha-2-macroglobulin concentration and
its variation with age and sex
Clin.chim. Acta, 15, 113-120 (1967)

GOOLDEN, A.W.G., - BATFMAN, D.M. - PLEEHACHINDA, R. - SANDERSON, C.

Thyroid function test in women taking norgestrel
Lancet I, 624 (1970)

GOOLDEN, A.W.G. - GARTSIDE, J.M. - SANDERSON, C.

Thyroid status in pregnancy and in women taking
oral contraceptives
Lancet I, 12 (1967)

GRANT, E.

Relation between headaches from oral contraceptives
and development of endometrial arterioles
Brit.med.J. 3, 402 (1968)

GRASE, E.U. - MARTIUS, G.

Über einen Ovulationshemmer mit extrem niedriger
Gestagensdosis
DMW 94, 590 (1969)

GREBE, S.F.

Untersuchungen zur in-vitro-Schilddrüsendiagnostik
mit radioaktivem Trijodthyronin (T_3 -Test)
Strahlentherapeutik 138, 162 (1969)

HALBERSTADT, E. - BREHM, H. - WÜST, L. - LÜTERS, J. - KOLJMAR, I.

Zur Frage eines erhöhten Thromboserisikos bei Kurz- und
Langzeit-Therapie mit oralen Ovulationshemmern
Med. Welt (Stuttg.) 19.N.F., 806 (1968)

- HALLER, J. aus "Ovulationshemmung durch Hormone"
Thieme, Stuttgart, S. 131; S. 149 (1968)
-
- HALSTED, J.A. - HACKLEY, B.M. - SMITH, J.C.
Plasma-zinc and copper in pregnancy and after
oral contraceptives
The Lancet, II. 278 (1968)
-
- HEINEN, G.
Die differenzierte Anwendung von Kombinations-
und Sequentialpräparaten in der hormonalen
Ovulationshemmung
Der praktische Arzt 12, 1159 (1970)
-
- HIRSCHFELD, J.
A simple method of determining haptoglobin in human sera
by means of agar-gel electrophoresis
Acta path. et microbiol.Scand. 47, 169 (1959)
-
- HOLLANDER, C.S. - GARCIA, A.M. - STURGIS, S.H.
Effect of an ovulatory suppressant on the serum protein-
bound iodine and the red-cell uptake of radioactive
tri-ioda thyronine
New England J. Med. 269, 501 (1963)
-
- HÖNGER, P.E. - ROSSING, N.
Albumin metabolism and oral contraception
Clin.Sci. 36, 41 (1969)
-
- HORNE, C.H.W. - HOWIE, P.W. - WEIR, R.J. - GONDIE, R.B.
Effect of combined oestrogen-progestogen oral
contraceptives on serum-levels of alpha-2-macroglobulin,
transferrin, albumin and IgG
The Lancet, I, 49 (1970)
-
- INGBAR, S.H.
Pre-albumin. A thyroxine binding protein
Endocrinology 63, 256 (1958)
-
- JAVIER, Z. - GERSHBERG, H. - HULSE, M.
Ovulatory suppressants, estrogens, and
carbohydrate metabolism
Metabolism 17, 443 (1969)
-
- KAFFARNIK, H. - CASSEL, W.-D. - LEHNERT, H. - SCHNEIDER, J., - ZÖFEL, P. -
MEYER-BERTENRATH, J.G. - KARSZNIA, R.
Befunde verschiedener Blutwerte unter Ovulationshemmern
Münchn.med.Wschr. 113, 757 (1971)
-

KAFFARNIK, H. - KARSZNIA, R. - LEHNERT, H. - MEYER-BERTHENRATH, J.

Serumlipide im Zyklus der Frau
Klin. Wschr. 47, 382 (1969)

KAPPAS, A.

Biologic actions of some natural steroids on the liver
New England J. of Med. 278, 378 (1968)

KENNEDY, J.A. - ABELSON, D.M.

Determination of serum thyroxine using a resin
sponge technique
J.Clin.Path. 20, 89 (1967)

LAURELL, C.B. - SKANSE, B.

Estrogens and plasma orosomucoid
J. Clin. Endocrin. and Metabolism. 23, 214 (1963)

LAYNE, D.S. - MEYER, C.J.

Effects of 19-norsteroids on plasma-protein
binding of hormones
Metabolism 14, 429 (1965)

LUDWIG, H.

Ovulationshemmer, Hömostase, Gefäßkomplikaationen
Der Gynäkologe 2, 195 (1970)

MACY, J.G.

Metabolic and biochemical changes in normal pregnancy
J.A.M.A. 168, 2265 (1958)

MANCINI, G. - CARBONERA, A. - HEREMANS, J.F.

Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion
Immunochemistry 2, 235 (1965)

MARDELL, M. - ZILVA, J.F.

Effect of oral contraceptives on the variations in
serum-iron during the menstrual cycle
Lancet II, 1323 (1967)

MARGULIS, R.R. - LEACH, R.

Effect of prolonged cyclic therapy with estrogen-
progesterin combinations on thyroid function
Am. J. Obstet. Gynec. 99, 168-172 (1967)

MONDORF, W. - KOLLMAR, M. - HALBERSTADT, E. - FREY, I.

Untersuchungen über das Verhalten des Coeruloplasmins
unter oralen Ovulationshemmern
Klin. Wschr. 46, 958 (1969)

MÜLLER, H.E. - MÜLLER von VOIGT, I.

Quantitativ immunologische Serumproteinbestimmungen
bei verschiedenen Krankheitszuständen
Dtsch.med.Wschr. 93, 216 (1968)

MUSA, B.U. - SEAL, U.S. - DOE, R.P.

Elevation of certain plasma proteins in man following
estrogen administration: a dose-response relationship
J. Clin. Endocr. 25 : 1163 (1965)

MUSA, B.U. - DOE, R.P. - SEAL, U.S.

Serum protein alterations produced in women by
synthetic estrogens
J. Clin. Endocrin. 27, 1463 (1967)

NICKLIS, W. - KOMMERELL, B. - RAPP, W.

Über die quantitative Differenzierung der Serum-
proteine mit der eindimensionalen Gelelektrophorese nach
OUDIN im Rahmen einer Hepatitis-Nachuntersuchung
Verh.dtsch.Ges. Inn.Med. 74, 608 (1968)

NYMAN, M.

Serum Haptoglobin
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 11,39 (1959)

OCKNER, R.K. - DAVIDSON, C.S.

Hepatic effects of oral contraceptives
New England J.Med. 276, 331 (1967)

OLIVER, M.F. - BOYD, G.S.

Effect of bilateral ovariectomy on coronary-artery
disease and serum-lipid levels
Lancet II. 690 (1959)

OPPENHEIMER, J.H. - SQUEE, R. - SURKS, M.I. - HAUER, H.

Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by
equilibrium dialysis and electrophoretic technique.
Alterations in non-thyroidal illness
J. Clin. Invest. 42, 1769 (1963)

OUDIN, J.

Méthode d'analyse immunochimique par précipitation
spécifique en milieu gélifié
Compt.Rend.Acad.Sc. 222, 115 (1946)

PAULSEN, C.A. - LEACH, R.B. - LANMAN, J. - GOLDSTON, N. - MADDOCK, W.O. -
HELLER, C.G.

Inherent estrogenicity of norethindrone and norethynodrel:
Comparison with other synthetic progestins and progesterone
J. Clin. Endocr. 22, 1033 (1962)

PAULSEN, C.A. Progestin metabolism: special reference to estrogenic
pathways
Metabolism 14, 313 (1965)

PILGERAM, L.O. - PICKART, L.R.

Depression of plasma albumin by steroid therapy
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114, 758 (1963)

PINCUS, G.

Control of fertility, ch. 11
Academic Press, New York and London 1965

PINCUS, G.

Control of conception by hormonal steroids
Science 153, 493 (1966)

POIDEVIN, L.O.S.

Preliminary report on amino acids and serum protein
variations throughout pregnancy
Med. J. Aust. I, 105 (1954)

POLLER, L. - TABIOWO, A. - THOMSON, J.M.

Effects of low-dose oral contraceptives on blood
coagulation
Brit. Med. J. 3, 218 (1968)

PRELJWITZ, W. - HAMMAR, C.-H. - DUDECK, J.

Haptoglobin und Coeruloplasmin bei Krankheiten der
Leber und der Gallenwege
Dtsch. med. Wschr. 93, 1277 (1968)

PULKKINEN, M.O. - WILLMAN, K.

The effect of oral contraceptives on serum enzymes
Acta obst. et gynec. scand. 46, 525 (1967)

RAPOPORT, S.M.

Medizinische Biochemie
VEB-Verlag "Volk und Gesundheit", Berlin, 335 (1966)

RAPP, W.

Die Eignung der einfachen immunologischen Geldiffusion
nach OUDIN zur quantitativen Erfassung von Körper-
proteinen
unveröffentlicht

REBOUD, P. - GROULADE, J. - GROS Lambert, P. - COLOMBE, M.

The influence of normal pregnancy and the postpartum state on plasma proteins and lipids
Am. J. Obst. and Gynec. 86, 820 (1963)

RENTSCH, I.

Quantitative immunologische Transferrinbestimmung
Klin. Wschr. 47, 433 (1969)

ROBERTSON, G.S.

Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills
Lancet I, 232 (1967)

RUSS, E.M. - RAYMUNT, J.

Influence of estrogens on total serum copper and caeruloplasmin
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92, 465 (1956)

SPELLACY, W.M. - CARLSON, K.L. - SCHADE, S.L.

Human growth hormone levels in normal subjects receiving an oral contraceptive
J.A.M.A. 202, 115 (1967)

SCHLAGETTER, K. - SCHWICK, G.

Immunochemische Untersuchungen der Serumproteine von Schwangeren
Z. Geburtshilfe Gynäkologie 157, 225 (1961)

SCHULTZE, H.E. - HEREMANS, J.F.

Molecular biology of human proteins
Vol. 1, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, S. 354, (1966)

SCHUMACHER, G. - SCHUMBERGER, H.D.

Über Veränderungen der alpha-2-Globuline des Serums
Dtsch.med.Wschr. 88, 645 (1963)

v. STUDNITZ, W. - BEREZIN, D.

Studies on serum copper during pregnancy, during the menstrual cycle, and after the administration of estrogen
Acta endocr. (Kbh.) 27, 245 (1958)

v. STUDNITZ, W. - NYMAN, M.

Effect of androgens on alpha-2-Globulins in women
J.Clin. Endocr. 17, 910 (1957)

TODAY'S DRUGS

Oral contraceptives - choice of product
Brit.med.J. 1, 690 (1968)

L e b e n s l a u f

Am 21.3. 1948	wurde ich als zweiter von vier Söhnen des Versicherungskaufmanns Otto Gleichmann und seiner Frau Margarete in Witzenhausen/Werra geboren.
Frühjahr 1954	Einschulung in die Volksschule "Fasanenhof" in Kassel
Frühjahr 1958	Wechsel auf das neusprachliche Gymnasium "Goethe-schule" in Kassel
Herbst 1961	Umschulung auf das altsprachliche "Friedrichsgymnasium" in Kassel
Herbst 1966	Abitur am Friedrichsgymnasium
anschließend	Beginn des Medizinstudiums an der "Philipps - Universität" in Marburg
Herbst 1967	Vorphysikum in Marburg
Frühjahr 1969	Physikum in Marburg
anschließend	Wechsel zur Justus - Liebig - Universität in Gießen
Herbst 1969	Beginn der Laborarbeiten für die Dissertation in der Medizinischen Poli- klinik der Justus - Liebig - Universität
Im Wintersemester 1972	Staatsexamen an der Justus - Liebig - Universität in Gießen

Walter Gleichmann

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449